
ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

LE CHIMIOTAXISME DES LEUCOCYTES ET L'INFECTION MICROBIENNE

Par J. MASSART ET CH. BORDET,

Étudiants en médecine à l'Université de Bruxelles.

A mesure que nos connaissances sur la vie des bactéries deviennent plus nettes et plus précises, l'infection microbienne nous apparaît comme un phénomène de plus en plus complexe. Tout au début de ces études, l'infection était considérée comme le résultat nécessaire de l'introduction de microbes pathogènes au sein de l'économie animale. Depuis lors, que de restrictions apportées à cette manière de voir ! Un même microorganisme peut être pathogène pour certaines espèces et parfaitement inoffensif pour d'autres. Une même espèce animale présente des races qui résistent à un microbe donné et d'autres qui succombent inévitablement à l'inoculation. Certaines bactéries pathogènes peuvent être atténuées à tel point que leur introduction dans un animal, loin d'amener la mort de celui-ci, le rend au contraire capable de résister aux virus les plus forts. Une vaccination analogue peut être obtenue par la simple injection de produits microbiens stérilisés. On s'est occupé également des moyens qui sont mis en œuvre par l'animal inoculé pour résister à l'envahissement des microbes : la phagocytose et l'état bactéricide des humeurs jouent ici le rôle principal. Enfin, et c'est le point que nous traiterons dans cette notice, une espèce qui est réfractaire à un

microbe donné peut, sous l'influence de diverses causes, devenir apte à contracter la maladie. Cette modification constitue la prédisposition aux maladies infectieuses.

Parmi les causes qui affaiblissent ainsi l'immunité naturelle ou acquise sont : 1^o l'introduction de produits sécrétés par l'espèce microbienne inoculée ; 2^o l'introduction de produits sécrétés par un autre microbe ; 3^o l'exposition de l'animal à des conditions défavorables à son existence, ou la production de lésions traumatiques ; 4^o l'introduction de certaines substances chimiquement définies ; 5^o l'introduction d'anesthésiants.

1^o *Introduction dans le corps de l'animal de produits sécrétés par le microbe inoculé.* — M. Roger (1)¹ constate que lorsqu'on injecte dans les veines d'un lapin le liquide exprimé des muscles œdématisés d'un animal mort du charbon symptomatique, ce lapin devient apte à contracter très facilement la maladie.

M. Bouchard (2) a réussi à conférer la maladie pyocyanique au lapin à l'aide de doses très faibles en lui injectant d'abord dans les veines une culture filtrée du *Bacillus pyocyaneus*. Nous avons répété ces expériences sur la souris. (V. plus loin, exp. XI.)

MM. Vaillard et Vincent (3) ont fait la même remarque pour les bacilles du tétanos ; ils admettent même que lorsque ceux-ci sont introduits seuls, les animaux ne succombent jamais.

M. Herman (4) obtient de la suppuration chez le lapin par de faibles quantités de *Staphylococcus pyogenes albus*, après avoir injecté l'extrait aqueux des cultures de ce microcoque.

Les observations de M. Courmont (5) et de MM. Rodet et Courmont (6) présentent avec les faits précédents une grande analogie. Le premier constate que l'injection des produits sécrétés par un microbe tuberculeux facilite, dans une très large mesure, l'infection ultérieure par ce même microbe. MM. Rodet et Courmont observent que l'action favorisante des produits du staphylocoque pyogène se maintient au moins trois mois.

Aux expériences où des substances sécrétées par des microbes sont injectées dans l'organisme animal, il convient de rattacher celles où ces corps se déversent lentement dans la circulation générale. Quand on inocule dans la chambre antérieure de l'œil

1. Les indications bibliographiques sont réunies à la fin du travail.

un microbe non pathogène pour l'animal en expérience, il arrive souvent que celui-ci succombe, tandis qu'il aurait parfaitement résisté à une inoculation faite ailleurs. Il en est ainsi, par exemple, pour le charbon symptomatique chez le lapin, d'après M. Roger (1), et pour le charbon bactérien chez le pigeon, d'après M. Metchnikoff (7). Les microbes introduits dans la chambre antérieure se trouvent un certain temps à l'abri des phagocytes; ils élaborent à leur aise des produits qui se répandent dans tout l'organisme.

2° *Introduction dans le corps de l'animal de produits sécrétés par un autre microbe (Association microbienne).* — Lorsqu'on associe deux microbes différents, ou qu'après avoir injecté la culture stérilisée d'un microbe on inocule un second microbe vivant, plusieurs cas peuvent se présenter. Parfois on n'observe rien de particulier : c'est ce qui arrive, par exemple, quand on injecte à la souris une culture stérilisée ou vivante de *Bacillus fluorescens putidus*, et qu'on inocule ensuite le Bacille du pus bleu à faible dose. Dans d'autres cas, on constate que cette injection agit favorablement sur l'organisme et lui permet de résister au microbe pathogène; les nombreux essais de bactériothérapie en font foi. Enfin, et c'est ce qui nous intéresse surtout, l'introduction dans l'économie de microbes inoffensifs et même de leurs cultures stérilisées peut rendre l'animal apte à contracter des maladies infectieuses contre lesquelles il lutte avec avantage dans les conditions ordinaires.

M. Roger (8) produit la mort de lapins auxquels il injecte, en même temps que les bacilles du charbon symptomatique, des cultures vivantes de *Microbacillus prodigiosus* et même de ces cultures stérilisées. Il obtient le même résultat par l'injection de cultures de staphylocoques pyogènes et de *Proteus vulgaris* (9).

M. Monti (10) parvient à tuer des animaux par des cultures vieilles et atténuées de streptocoques pyogènes, de staphylocoques dorés et de pneumocoques, à la condition de faire une introduction simultanée d'une culture de *Proteus vulgaris*.

M. Bouchard (11) attribue dans beaucoup de cas la furonculose à la résorption des substances sécrétées par les microbes du tube digestif; l'antisepsie de ce canal arrête la maladie.

D'après MM. Vaillard et Vincent (3), l'injection de *Microbaccillus prodigiosus* rend possible chez le lapin l'infection par le bacille de Nicolaïer.

Enfin, nos expériences (V. plus loin exp. XIV) nous ont montré que la souris blanche, qui est peu réceptive pour la maladie pyocyannique, contracte cette maladie quand on a introduit dans sa cavité péritonéale 1/40 de centimètre cube de culture stérilisée de *Microbaccillus prodigiosus*.

3° *Exposition de l'animal à des conditions défavorables à son existence, ou production de lésions traumatiques.* — « Il suffit, disent MM. Nocard et Roux (12), de contondre fortement par un choc les muscles de la cuisse d'un cobaye, et d'injecter dans la masse musculaire meurtrie du virus atténué, qui resterait inoffensif s'il était introduit dans la cuisse saine, pour que l'animal succombe au charbon bactérien. »

M. Platania (13), après avoir introduit des pneumocoques de Friedländer dans la trachée du cobaye, produit une lésion aseptique de la plèvre et du poumon. Il constate que, dans ces conditions, l'infection est plus intense que chez les animaux dont ces organes sont intacts.

MM. Charrin et Roger (14) ont montré que des rats blancs que l'on surmène en les faisant marcher dans un tambour tournant, deviennent beaucoup plus aptes à contracter le charbon bactérien et le charbon symptomatique.

La poule, qui est naturellement réfractaire au charbon, peut en être atteinte lorsqu'on la refroidit. Cette expérience, faite pour la première fois par M. Pasteur, a été répétée par M. Wagner (15).

M. Platania (13), après l'introduction de pneumocoques dans la trachée, place les animaux dans une atmosphère froide, et constate que plusieurs meurent de pneumonie.

D'après M. Charrin (16), le refroidissement diminue la résistance du cobaye à la maladie pyocyannique.

L'influence du jeûne a été étudiée par MM. Canalis et Morpurgo (17) : les pigeons affaiblis par l'inanition contractent très facilement le charbon.

La saignée agit également comme cause prédisposante : M. Serafini (18) injecte au chien, dans la trachée ou dans la

plèvre, des pneumocoques de Friedländer; ceux-ci ne se retrouvent dans le sang que lorsqu'on fait subir à l'animal une saignée copieuse.

M. Arloing (19) cite des expériences faites par M. Rodet avec le bacille du charbon; les moutons inoculés à l'oreille succombent plus facilement au charbon quand on pratique une saignée.

Il est enfin une altération qui, de même que la contusion, prédispose à des infections localisées : c'est la section des nerfs. Tous les traités d'ophtalmologie citent des cas de kératite survenant après une lésion du trijumeau. Mais les premières recherches expérimentales sur l'influence de la section nerveuse ont été instituées par MM. Charrin et Ruffer (20). Ils sectionnent chez le cobaye le nerf sciatique d'un côté et ils injectent dans les deux cuisses une même quantité de culture virulente du bacille pyocyanique. Une tuméfaction infectieuse apparaît des deux côtés; elle est plus forte dans le domaine du sciatique coupé. Chez le lapin, la section du sciatique ne paraît pas favoriser l'infection (16).

M. Roger (21) s'est occupé de la même question : il enlève d'un côté, chez le lapin, le ganglion cervical supérieur et il inocule, dans les deux oreilles, la même quantité de culture du streptocoque de Fehleisen. Pendant les trois premiers jours, l'oreille dont les vaisseaux sont paralysés est fortement œdématisée, et l'érysipèle y est plus accentué que dans l'oreille saine. Puis le tableau change : l'oreille énervée reprend son état normal, tandis que l'autre se couvre de pustules et peut même se sphacéler en partie.

Plus complètes et plus nettes sont les expériences de M. Herman (4). Il résèque une portion d'un des sciatiques à des lapins. Lorsque la cicatrisation de la peau est opérée, il leur injecte dans les veines des cultures de *Staphylococcus albus*. Il observe des arthrites, des abcès, des ostéomyélites qui se localisent presque exclusivement dans le membre soustrait à l'action nerveuse.

Enfin citons encore un fait observé par M. Féré (22) : il vaccine des hémiplegiques sur les deux bras; comme ils avaient été vaccinés peu d'années auparavant, l'éruption caractéristique ne se produit pas, mais des boutons de fausse vaccine se

développent avec une prédominance marquée du côté paralysé.

4° *Introduction dans le corps de l'animal de certaines substances chimiquement définies.* — D'après MM. Arloing, Cornevin et Thomas (23), l'acide lactique exalte la virulence du *Bacillus Chauvæi*. MM. Nocard et Roux (12) ont démontré que l'acide agit, non pas sur le microbe pour augmenter son activité, mais bien sur les tissus pour diminuer leur résistance. L'acide acétique, le lactate de potassium, le chlorure de potassium, l'alcool étendu produisent le même effet : pour amener la mort de l'animal, il faut injecter dans le même muscle la substance nuisible et le virus. M. Roger (9) a obtenu le même résultat par l'injection de triméthylamine.

MM. Vaillard et Vincent (3) donnent le tétanos au lapin en injectant de l'acide lactique au point d'inoculation du bacille tétanique.

Chacun sait que, dans les affections débilitantes comme le diabète, l'organisme est très apte à présenter de la suppuration. Les expériences de M. Bujwid et de M. Leo rendent compte de cette prédisposition.

M. Bujwid (24) montre que l'injection intra-veineuse de glycose détermine de la suppuration au point où l'on inocule le *Staphylococcus pyogenes*.

M. Leo (25) donne à des rats et à des souris un diabète expérimental par l'ingestion de phloridzine; il fait perdre ainsi aux rats leur immunité contre le charbon, et aux souris leur résistance à la morve.

Divers auteurs ont répété ces expériences avec un résultat différent. M. Herman (4) injecte dans le tissu cellulaire du lapin 1 centimètre cube d'acide phénique à 3 0/0; une heure après, il inocule au même point une dose de staphylocoques trop faible pour causer de la suppuration dans les conditions normales, et il obtient un abcès. Le sublimé à 1 0/0 donne un résultat beaucoup moins marqué.

5° *Introduction dans le corps de l'animal de substances anesthésiantes.* — M. Platania (26) a pu conférer le charbon à des chiens, à des grenouilles et à des pigeons en les soumettant à l'action du curare, de l'alcool et du chloral.

M. Wagner (15) a également rendu des poules charbonneuses par l'emploi du chloral.

Les nombreux faits que nous venons de citer permettent la conclusion suivante : l'injection de produits microbiens et de certaines substances chimiquement définies, l'exposition de l'animal à des conditions anormales d'existence, ainsi que son anesthésie, diminuent la résistance de l'économie à l'envahissement par les microbes.

Nous avons maintenant à rechercher par quels procédés les divers facteurs dont nous avons parlé agissent sur le mécanisme de l'infection. Pour expliquer ces influences, deux théories ont été successivement émises par M. Bouchard. Avant de les aborder, il nous faut exposer nos connaissances actuelles sur le chimiotaxisme des leucocytes, car il nous paraît démontré, ainsi qu'à M. Bouchard (2), que ce mode d'irritabilité des globules blancs joue un rôle prépondérant dans l'affaiblissement de l'immunité.

Depuis plusieurs années déjà, on avait observé que certaines substances contenues dans des cultures de bactéries produisent une collection purulente aux points où elles sont injectées. M. Grawitz (27) admet que certains produits du staphylocoque doré interviennent dans la suppuration. Il démontre ensuite (28) que la cadavérine produit un abcès quand elle est injectée dans le tissu cellulaire du chien.

M. Scheuerlen (29) montra également que des solutions de cadavérine et de putrescine, des cultures stérilisées de staphylocoques, une macération putréfiée puis stérilisée de chair de lapin, peuvent occasionner de la suppuration sans microbes.

Pour ce qui concerne les produits des staphylocoques, le fait a été vérifié par M. Christmas-Dirckinck-Holmfeld (30), par M. Karlinski (31) et par M. Steinhaus (32). Ce dernier obtient également des collections purulentes chez les chiens par l'injection de *M. prodigiosus*, *B. pyocyaneus* et *B. anthracis*.

M. Leber (33) a isolé des cultures de staphylocoques pyogènes une substance cristallisée qu'il appelle *phlogosine*, et qui possède la propriété d'attirer les leucocytes. Il fait remarquer l'analogie de cette attraction avec celle que M. Pfeffer a constatée

sur les spermatozoïdes des cryptogames, en présence de certaines substances chimiques.

M. Pekelharing (34) introduit sous la peau de la grenouille du fulmicoton imprégné de culture du *B. anthracis*. Après quelques heures, un grand nombre de leucocytes se sont insinués entre les brins de coton. Cette expérience est la première qui fut instituée pour démontrer d'une façon directe l'attraction que certains produits bactériens exercent sur les leucocytes.

L'irritabilité de ces cellules a été étudiée par nous l'année dernière au laboratoire de physiologie de l'Institut Solvay (35). Nous déposons des tubes capillaires de verre remplis de cultures vivantes ou stérilisées de bactéries dans la cavité péritonéale de grenouilles; le lendemain, ces tubes sont bourrés de leucocytes. Cette migration cellulaire est enrayée lorsque la grenouille est anesthésiée.

M. Gabritchewsky (36) fit un grand nombre d'expériences du même genre sur la grenouille et sur le lapin.

Une conclusion commune aux expériences de M. Gabritchewsky et aux nôtres, c'est que la substance qui attire les leucocytes est dissoute dans le milieu de culture.

M. Buchner a repris la question. Son dispositif expérimental consiste aussi dans l'introduction au sein des tissus de tubes contenant le liquide à essayer. Mais, au lieu de se servir du milieu de culture, M. Buchner remplit les tubes d'une solution de protéine obtenue en traitant les microbes eux-mêmes. Il a pu constater ainsi que les protéines extraites des diverses bactéries, et en particulier du pneumocoque de Friedländer (37) et du bacille pyocyanique (38), agissent comme des excitants énergiques des leucocytes. Il tend à admettre que le liquide de culture lui-même ne possède pas le pouvoir d'attirer les globules blancs. Nous ne pouvons pas nous rallier à cette opinion en présence des expériences faites par M. Gabritchewsky (36) sur les liquides de culture filtrés du bacille pyocyanique, expériences que nous pouvons confirmer.

Ces diverses recherches montrent que certains produits bactériens ont le pouvoir d'attirer les leucocytes; ces derniers sont ainsi amenés au contact des microbes qui tendent à envahir l'économie; ils peuvent les détruire sur place avant que les bactéries n'aient eu le temps de sécréter de grandes quantités de poisons.

Les études de M. Metchnikoff rendent de plus en plus probable que l'immunité repose en grande partie sur la phagocytose. Pour que celle-ci puisse s'accomplir efficacement, il faut que les globules blancs, qui comptent parmi les phagocytes les plus actifs, s'amassent aux points menacés de l'économie. Or, il résulte des expériences de M. Bouchard, ainsi que de celles que nous exposerons ultérieurement, que chez les animaux dont l'immunité est affaiblie par l'une des causes prédisposantes, les leucocytes ont perdu la faculté de se porter au-devant des ennemis.

M. Bouchard (2) insère sous la peau du lapin une cellule de Hess avec une culture de *Bacillus pyocyaneus*. Au bout de quelques heures, la cellule renferme un grand nombre de leucocytes. Il n'en est plus de même lorsque, après l'introduction de la cellule de Hess, on injecte dans les veines de l'animal 40^{cc} de culture pyocyannique stérilisée ; la cellule contient alors très peu de globules blancs. Des expériences analogues ont été faites avec plusieurs autres microbes chez le lapin, le cobaye et le chien. Le résultat est toujours le même.

Dans un autre travail (39), M. Bouchard cite l'expérience suivante : il introduit des cellules de Hess, remplies d'une culture du bacille du pus bleu, sous la peau de lapins dont les uns sont laissés en liberté, tandis que les autres sont immobilisés en vue de produire la réfrigération. Chez les premiers, les cellules renferment, après un séjour de quelques heures, d'abondants leucocytes ; chez les seconds, l'effet est bien moins marqué.

Ces recherches, ainsi que d'autres dont nous parlerons plus loin, montrent clairement que les causes prédisposantes que nous avons citées s'opposent à l'accumulation des leucocytes aux endroits menacés d'infection : leur chimiotaxisme est mis en défaut. Quelle est la raison de ce manque d'activité ? C'est ce que nous allons maintenant étudier.

M. Bouchard conclut de ses premières expériences (2) que les produits microbiens exercent sur les leucocytes une action stupéfiante : lorsqu'on introduit dans la circulation une culture stérilisée de bactéries, les globules blancs sont paralysés et ne peuvent plus aller s'amasser dans le voisinage des bactéries virulentes ; c'est de cette façon que s'expliquerait l'absence de leucocytes dans les cellules de Hess remplies de culture

pyocyannique, lorsqu'on injecte dans les veines 10^{cc} du liquide de culture stérilisé de ce microbe.

Cette théorie est passible de nombreuses objections, reposant sur des faits expérimentaux que nous allons rapidement exposer.

Nos recherches ont été faites à l'aide de *M. prodigiosus*. Les expériences de M. Roger (8 et 9) ont montré que l'injection de cultures de ce microbe rend le lapin réceptif pour le charbon symptomatique. Celles de MM. Vaillard et Vincent (3) démontrent le même fait pour le tétanos. Les deux expériences suivantes permettent de conclure que l'injection de cultures de *M. prodigiosus* facilite chez le lapin l'éclosion de la maladie pyocyannique.

Exp. I. — 18 juillet 1890. A 9 h. 20 du matin, un lapin reçoit sous la peau 1^{cc} de culture active de *M. prodigiosus*.

A 10 h. 10, il reçoit en injection sous-cutanée 0^{cc},5 de culture active de *Bacille pyocyannique*. (On sait que cette dose est insuffisante pour conférer la maladie pyocyannique au lapin normal.)

Le 22 juillet, le lapin paraît abattu.

Le 23 juillet, il est dans un état de prostration marquée; il a maigri, n'a pas d'appétit. La patte postérieure droite est paralysée.

Le 29 juillet, il est mort. A l'autopsie, on trouve une entérite très accentuée; l'intestin est fortement congestionné. Sous la capsule du rein droit, il y a de la suffusion sanguine; on trouve de l'hémorragie en deux endroits de la substance corticale du même rein.

L'expérience II montre que cette réceptivité, plus grande pour la maladie pyocyannique, s'observe même chez le lapin vacciné.

Exp. II. — 16 juillet 1890. Deux lapins, A et B, reçoivent tous les 4 jours de 0^{cc},6 à 0^{cc},7 de culture pyocyannique; cette injection est répétée 5 fois.

Le 6 août les deux lapins reçoivent une 6^e injection de 0^{cc},6, et l'un des deux (A) reçoit en outre 1^{cc} de culture de *M. prodigiosus*.

Le 7 août le lapin B est normal.

Le lapin A est mort. A l'autopsie, on ne trouve pas d'entérite; il y a des suffusions sanguines sous la capsule du rein et une congestion très marquée à la base des pyramides.

Il ressort clairement de ces expériences que le *M. prodigiosus*, répandu dans l'économie, diminue la résistance de celle-ci contre le *B. pyocyaneus*. Par quel procédé? Comme l'admet M. Bouchard pour d'autres microbes, c'est en empêchant les leucocytes d'aller

détruire les bactéries pathogènes aux points d'inoculation. En voici la preuve.

Exp. III. — 29 mai 1890. A 7 h. 40 du matin, on injecte sous la peau d'un lapin 1^{cc} de culture active de *M. prodigiosus*.

A 7 h. 20, des tubes capillaires contenant une culture active de *B. pyocyaneus* sont introduits dans la cavité péritonéale.

A 3 h. 20 du soir, les tubes sont retirés; ils ne contiennent pas du tout de leucocytes.

Les produits sécrétés par le *M. prodigiosus* entravent donc les mouvements chimiotaxiques des leucocytes, et ceux-ci ne sont plus attirés par les bacilles pyocyaniques.

L'expérience suivante indique qu'il en est de même pour le *Bacillus Chauvæi*.

Exp. IV. — 14 juillet 1890. A 10 heures du matin, 1^{cc} de culture active de *M. prodigiosus* est injecté sous la peau d'un lapin.

A 11 h. 10, on introduit dans la cavité péritonéale des tubes capillaires renfermant la sérosité musculaire d'un animal mort du charbon symptomatique. (Des expériences antérieures nous avaient démontré que cette sérosité attire abondamment les leucocytes des lapins normaux.)

A 6 heures du soir, on retire les tubes capillaires; ils ne contiennent pas du tout de leucocytes.

Ces expériences sont conformes à celles de M. Bouchard et elles nous conduisent au même résultat. Maintenant, nous nous posons cette question : les leucocytes de nos lapins ont-ils été « stupéfiés » par les produits du *M. prodigiosus* ?

L'expérience V permet d'y répondre négativement.

Exp. V. — 28 juillet 1890. A 10 heures du matin, nous plaçons dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin une bourre de fulmicoton imprégnée d'une culture active de *M. prodigiosus* ¹.

1. Pour toutes nos expériences, nos cultures de microbes étaient faites dans un même milieu, dont voici la composition :

Eau.....	1000 gr.
Peptone.....	20
Glycose.....	10
Phosphate bipotassique.....	4
Sulfate de magnésie.....	0.5
Chlorure de calcium.....	0.5
Chlorure de sodium.....	5
Bicarbonate de sodium q. s. jusqu'à faible réaction alcaline.	

Ce liquide présente pour nos recherches un grand avantage : quand la peptone et la glycose ont été assimilées par les microbes, il a sensiblement la même concentration que le sérum sanguin, et les globules blancs ne s'y altèrent point.

A 3 heures du soir, le fulmicoton est retiré et examiné sur la platine chauffante réglée à 38°. Les leucocytes présentent des mouvements amiboïdes; beaucoup d'entre eux rampent sur les brins de coton et contre la surface du verre-couvreur.

La conclusion s'impose : baignés dans la culture de *M. prodigiosus*, les leucocytes n'ont été ni stupéfiés ni paralysés; ils ont conservé intactes leur irritabilité et leur mobilité.

Et d'ailleurs toutes les études de chimiotaxisme faites antérieurement par divers auteurs montrent qu'il devait en être ainsi : lorsqu'on place des tubes capillaires remplis d'une culture de microbe dans les tissus d'un animal *normal*, les produits microbiens diffusent lentement vers l'extérieur; les leucocytes qui se trouvent dans le champ de diffusion, loin d'être stupéfiés, loin d'être paralysés, se rapprochent de l'orifice du tube, s'y introduisent et continuent à s'y mouvoir.

M. Metchnikoff (40) était arrivé à la même conclusion : dans les cas où l'inoculation du *B. anthracis* provoque la mort de l'animal, il constate que la destruction des microbes par les phagocytes n'a pas lieu et il ajoute : « Il est facile de constater que cette inaptitude ne résulte nullement de la paralysie des leucocytes, puisque ceux-ci se meuvent en même temps à leur façon ordinaire, et englobent aussi des petits corps étrangers, ainsi que les microbes autres que les bactéries. »

Nous croyons donc pouvoir écarter la première hypothèse de M. Bouchard. L'auteur tend du reste à ne plus lui accorder qu'une importance secondaire : dans son *Essai d'une théorie de l'infection*, il insiste surtout sur une seconde hypothèse, fondée sur des études de MM. Charrin et Gamaleia (41) et de MM. Charrin et Gley (42).

Ces auteurs admettent que la présence de produits microbiens paralyse le centre vaso-dilatateur. A l'appui de cette opinion, ils invoquent des expériences dans lesquelles ils ont, à diverses reprises, excités par des courants interrompus le nerf dépresseur chez le lapin.

Il ne nous paraît pas démontré que deux excitations successives du même nerf doivent nécessairement provoquer des effets identiques, surtout lorsqu'il s'agit de courants induits,

difficiles à doser et agissant sur un nerf aussi ténu que le nerf dépresseur du lapin ; le procédé expérimental nous semble sujet à caution. Les auteurs n'ont pas démontré que la dessiccation du nerf ou le fait même d'avoir subi « à plusieurs reprises et à des intervalles de temps convenables l'action des courants induits » n'intervient pas comme facteur principal dans les résultats qu'ils mentionnent. Pour accepter leur opinion, nous devrions admettre que des excitations successives et supposées identiques donnent toujours des réflexes de dépression égaux entre eux : c'est là un point qui reste à démontrer, bien que MM. Charrin et Gley le supposent acquis.

Quant à MM. Charrin et Gamaleia, ils renvoient, pour l'interprétation des phénomènes qu'ils observent, au travail de MM. Charrin et Gley.

M. Bouchard considère ces expériences comme concluantes et voici en quels termes il s'exprime :

« Je puis donc dire maintenant que les microbes pathogènes, ou ceux d'entre eux sur lesquels a porté mon étude, sécrètent une substance qui paralyse le centre vaso-dilatateur, et que, même s'ils fabriquent des substances capables de produire une irritation locale, la paralysie vaso-dilatatrice qu'ils provoquent empêche les phénomènes inflammatoires de se produire dans la partie lésée, et spécialement la dilatation vasculaire, l'exsudation et la diapédèse. De cette façon, les microbes sont soustraits à l'une des causes de destruction, le phagocytisme, et peuvent se développer, pulluler et sécréter en liberté. »

Nos résultats ne concordent pas avec cette théorie. En raison des objections que nous avons fait valoir plus haut contre le procédé adopté par MM. Charrin et Gley, nous avons fait nos expériences en tâchant d'éviter les causes d'erreur.

Nos recherches ont porté sur des lapins blancs et des souris blanches. Nous leur conférons la maladie pyocyannique par l'inoculation sous-cutanée d'une très petite quantité de bacilles du pus bleu et l'injection intra-péritonéale ou sous-cutanée de culture stérilisée du même bacille ou du *M. prodigiosus*. Immédiatement après cette opération, nous cautérisons légèrement le milieu d'une des oreilles ; il est facile de constater si cette brûlure provoque de la dilatation vasculaire.

Exp. VI. — 30 avril 1891. A 1 h. 50 du soir, deux lapins, A et B, reçoivent dans le tissu cellulaire sous-cutané 20^{cc} de culture filtrée de *B. pyocyaneus*. Immédiatement après, l'une des oreilles est brûlée en son milieu. A 2 heures, le lapin A reçoit 1/4^{cc} de culture virulente de *B. pyocyaneus*.

A 2 h. 5 du soir, les deux lapins présentent une auréole rouge tout autour de la brûlure; la dilatation vasculaire s'est produite aussitôt après la cautérisation.

1^{er} mai. A 9 h. 30 du matin, la dilatation vasculaire persiste chez les deux lapins. Le lapin A a de la diarrhée. Le lapin B paraît normal.

2 mai. A midi, la rougeur de l'oreille persiste chez le lapin B. Le lapin A est mort. A l'autopsie on trouve l'intestin et les reins atteints d'hémorragies; des cultures faites avec le suc du foie, de la rate et des reins démontrent la présence du *B. pyocyaneus*.

La conclusion de cette expérience est que l'injection de culture pyocyannique, en quantité suffisante pour détruire l'immunité du lapin contre la maladie pyocyannique, n'empêche nullement la dilatation vasculaire.

Les expériences suivantes, faites sur la souris, conduisent à la même conclusion.

Exp. VII. — 5 mars 1891. A 10 heures du matin, nous injectons à une souris blanche 0^{cc},1 de culture stérilisée de *B. pyocyaneus*, dans la cavité péritonéale, puis nous inoculons sous la peau, à l'aide d'une aiguille de platine, une culture sur gélose du même bacille¹. Aussitôt après, nous cautérisons une oreille. L'oreille rougit immédiatement. A 8 heures du soir, l'oreille cautérisée est très congestionnée.

Le 6 mars 1891, à 11 heures du matin, la souris est morte.

Exp. VIII. — 5 mars 1891. A 10 h. 20 du matin, on injecte à une souris blanche, dans la cavité péritonéale, 0^{cc},05 de culture pyocyannique stérilisée, puis on fait, comme dans l'expérience VII, l'inoculation sous-cutanée de culture pyocyannique sur gélose et la cautérisation de l'oreille droite. Celle-ci rougit immédiatement.

A 8 heures du soir, l'oreille droite est congestionnée.

6 avril, 11 heures du matin. La souris est très malade. L'oreille droite est toujours rouge.

A 2 heures du soir, la souris meurt.

Exp. IX. — Le 5 mars 1891. A 10 h. 40 du matin, nous injectons, dans la cavité péritonéale d'une souris blanche, 0^{cc},05 de culture stérilisée

1. Des expériences antérieures nous avaient montré que la souris ne succombe jamais à l'inoculation sous-cutanée de cette minime quantité de *B. pyocyaneus* vivant.

de *B. pyocyaneus*, puis nous cautérisons l'oreille droite, qui rougit aussitôt. A 8 heures du soir, l'oreille droite est congestionnée.

Le lendemain, à 11 heures du matin, la souris est morte.

Les expériences VII, VIII et IX montrent que la congestion vasculaire n'est nullement entravée par l'injection de culture pyocyannique en quantités telles qu'elles empoisonnent d'emblée l'organisme.

Dans les expériences X et XI, nous diminuons la dose.

Exp. X. — 10 mars. A 10 h. 30 du matin, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris blanche 0^{cc},025 de culture pyocyannique stérilisée, puis nous cautérisons l'oreille droite. Celle-ci rougit immédiatement.

11 mars. L'animal paraît malade. L'oreille est toujours rouge.

12 mars. L'oreille est rouge. L'animal paraît rétabli.

13 mars. L'animal est entièrement guéri; l'oreille est encore congestionnée.

Exp. XI. — 10 mars 1891. A 11 heures du matin, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris blanche 0^{cc},025 de culture pyocyannique stérilisée, puis nous inoculons sous la peau, à l'aide de l'aiguille de platine, le bacille pyocyannique cultivé sur gélose. Enfin nous cautérisons l'oreille droite. Celle-ci se congestionne aussitôt.

11 mars. L'oreille droite est plus rouge. La souris est très malade.

12 mars. La souris est morte.

Une dose de culture stérilisée de *B. pyocyaneus* suffisante pour rendre la souris malade, mais non pour la tuer, n'empêche donc pas la dilatation vasculaire.

Dans les quatre expériences suivantes, nous injectons non pas la culture pyocyannique stérilisée, mais la culture stérilisée du *M. prodigiosus*.

Exp. XII. — 13 mars 1891. A 9 heures du matin, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris blanche 0^{cc},05 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*, puis nous inoculons sous la peau une culture de *B. pyocyaneus* sur gélose au moyen de l'aiguille de platine. Enfin nous cautérisons l'oreille droite. Celle-ci devient aussitôt rouge.

14 mars. La souris est très malade. L'oreille droite est fortement injectée.

15 mars. L'animal est mort.

Exp. XIII. — 13 mars 1891. A 9 h. 30 du matin, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris blanche 0^{cc},05 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*, puis nous cautérisons l'oreille droite, qui rougit immédiatement.

14 mars. La souris est morte.

Les expériences XII et XIII font voir qu'une quantité de culture stérilisée de *M. prodigiosus*, suffisante pour intoxiquer une souris, n'entrave pas la dilatation vasculaire. Il en est de même pour une dose plus faible, ainsi que l'indiquent les expériences XIV et XV.

Exp. XIV. — 18 mars 1891. A 2 h. 30 du soir, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris blanche 0^{cc},025 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*. Nous inoculons sous la peau le *B. pyocyaneus* sur gélose, et nous cautérisons l'oreille droite qui rougit immédiatement.

A 9 h. 30 du soir, l'oreille est rouge. La souris est malade.

19 mars, 10 heures du matin. La souris est morte.

Exp. XV. — Le 29 mars 1891, à 3 heures du soir, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris 0^{cc},025 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*; nous cautérisons l'oreille droite, qui rougit.

Le lendemain, l'oreille est encore congestionnée. La souris est bien portante. Elle reste normale.

Les expériences VI à XV nous permettent de tirer les conclusions suivantes : 1° l'introduction dans la circulation de cultures stérilisées de *B. pyocyaneus* et de *M. prodigiosus* en quantités suffisantes pour rendre le lapin et la souris aptes à contracter la maladie pyocyanique n'empêche en aucune façon la dilatation vasculaire.

2° L'introduction de doses trop fortes, capables de produire la mort de la souris par intoxication directe, est également incapable d'entraver la dilatation vasculaire.

Nous ne pouvons donc accepter la seconde hypothèse formulée par M. Bouchard. D'ailleurs nous nous permettrons de faire remarquer que même *a priori* son interprétation laisse beaucoup à désirer. N'observe-t-on pas, en effet, que l'inoculation de microbes ou de produits microbiens en un point déterminé des tissus, y détermine soit un œdème inflammatoire, soit une gomme, soit un abcès, toutes lésions qui s'accompagnent d'une dilatation visible des vaisseaux?

Et quand bien même il serait démontré que, comme le veulent MM. Charrin et Gley, les centres vaso-dilatateurs dépendant du nerf dépresseur sont paralysés par l'injection de certains produits de culture, en quoi cette paralysie empêcherait-elle la dilatation vasculaire limitée qui intervient dans l'infection locale au siège

de l'inoculation? N'existe-t-il pas dans les centres vaso-dilatateurs une autonomie telle que les actions locales gardent toujours un certain pouvoir, comme on le constate même après la destruction des centres vaso-moteurs bulbaires? Tout le monde sait qu'après la section de la moelle cervicale, si grande que soit la dilatation vasculaire générale obtenue, il existe encore un certain tonus entretenu par les ganglions, de manière qu'une irritation locale ou une section de filaments nerveux pourra encore provoquer une dilatation plus considérable dans un territoire déterminé.

Il faudrait donc supposer, pour admettre la manière de voir de MM. Bouchard, Charrin et Gley, que l'injection de certains produits de culture paralyse partout les centres vaso-dilatateurs : ce n'est qu'à cette condition que leurs conclusions seront autorisées. Mais s'il y avait paralysie de tous les centres vaso-dilatateurs, il devrait se produire aussitôt une élévation inaccoutumée de la pression aortique¹? Nous ne trouvons rien de semblable dans les tracés de MM. Charrin et Gley. D'autre part, les expériences VI à XV que nous venons de rapporter, montrent que l'injection de produits bactériens, loin de donner lieu à une constriction générale des artérioles, n'est pas le moins du monde un obstacle à leur dilatation.

La question nous semble donc jugée.

Nous avons maintenant à exposer comment, à notre avis, les causes prédisposantes influencent l'infection. Nous ne pensons pas que ce mécanisme soit unique. Nous avons étudié chez le lapin le mode d'action de quatre causes prédisposantes : l'injection de produits microbiens, le vernissage, l'anesthésie et la présence d'acide lactique.

Pour ce qui concerne l'injection de produits microbiens, les expériences de M. Bouchard (2) et les nôtres mettent hors de doute que les microbes virulents n'attirent plus, dans ce cas, les globules blancs. Nous croyons avoir démontré que cette absence de phagocytes aux points menacés n'est due ni à la paralysie

1. Le tonus vasculaire est l'expression d'un équilibre instable entre les actions antagonistes des vaso-dilatateurs et des vaso-constricteurs. Annihiler les vaso-dilatateurs, c'est rompre l'équilibre, et par conséquent c'est permettre une constriction vasculaire dont le premier effet doit être l'élévation de la pression aortique.

de ces cellules, ni au défaut de dilatation vasculaire. Les expériences suivantes permettent de pénétrer le pourquoi de l'inactivité des leucocytes.

EXP. XVI. — 18 juillet 1890. A 9 h. 25 du matin, un lapin reçoit sous la peau 1^{re} de culture de *M. prodigiosus*. A 10 heures, le lapin est saigné. Le sang est mis dans une éprouvette sur la machine à force centrifuge. A midi, le sérum parfaitement limpide et séparé du caillot est recueilli et introduit dans des tubes capillaires. Des tubes sont introduits dans la cavité abdominale d'un second lapin.

A 8 heures du soir, les tubes sont retirés; ils renferment beaucoup de leucocytes. Ceux-ci sont mobiles; ils sont accolés aux parois du tube et forment de petits amas séparés.

EXP. XVII. — 11 avril 1891. A 9 h. 30 du matin, un lapin est couché sur le chevalet. On ouvre la carotide gauche et on prélève une quinzaine de centimètres cubes de sang (A). De 9 h. 35 à 9 h. 50, on lui injecte en doses fractionnées 20 centimètres cubes de culture stérilisée de *B. pyocyaneus*, sous la peau du ventre et des cuisses. A 10 h. 10, on lui prélève de nouveau une quinzaine de centimètres cubes de sang (B). Les deux éprouvettes, contenant le sang A et le sang B, sont placées dans une glacière.

13 avril. A 8 heures du matin, les deux éprouvettes sont retirées de la glacière. Le sérum limpide qui surnage est introduit dans des tubes capillaires. Ceux-ci sont placés dans la cavité abdominale d'un second lapin.

A 4 heures, les tubes sont retirés. Le sang A, prélevé au lapin normal, n'a pas attiré de leucocytes. Le sang B, soustrait au lapin après injection de 20^{cc} de culture pyocyannique stérilisée, a au contraire exercé une très forte attraction. Les globules blancs sont mobiles et forment de petits amas séparés à l'intérieur des tubes.

Quelle est la conclusion logique de ces expériences? Le sérum sanguin du lapin normal n'exerce sur les leucocytes aucune attraction. Au contraire, le sérum de l'animal auquel on a injecté 1^{re} de culture de *M. prodigiosus*, ou 20^{cc} de culture pyocyannique stérilisée, attire fortement les globules blancs.

Qu'arrive-t-il lorsqu'à un lapin dont le sang contient des produits microbiens en quantité suffisante on inocule des microbes virulents? Les leucocytes, attirés de toutes parts par les humeurs de l'animal, ne manifestent plus de mouvements chimiotaxiques.

Cette conclusion est entièrement d'accord avec les faits observés par M. Pfeffer (43) : les spermatozoïdes des fougères sont attirés par une solution d'acide malique; mais lorsque le

liquide dans lequel ils nagent contient lui-même de l'acide malique, on constate que pour qu'ils soient attirés par une solution du même corps, il faut que cette dernière solution soit 30 fois plus concentrée que le liquide qui les baigne : lorsque les spermatozoïdes se trouvent dans une solution à 1 pour 1,000, ils ne sont attirés dans des tubes capillaires que si la solution d'acide malique y est à 30 pour 1,000. Pour les spermatozoïdes des mousses, qui sont sensibles à la saccharose, il faut que le rapport soit de 50 à 1.

Il est probable que dans le chimiotaxisme des leucocytes interviennent des conditions analogues. Contrairement à ce qui se passe chez les animaux normaux, dont les humeurs sont dépourvues de substances attirantes, les leucocytes plongés dans un liquide qui renferme une certaine dose de produits bactériens n'ont aucune tendance à se diriger vers les tubes capillaires ou vers les microbes introduits ; la différence entre les valeurs attractives du liquide qui les baigne et du liquide qui diffuse des tubes ou des microbes n'est pas assez forte. Les phagocytes ne se porteront donc pas au-devant des envahisseurs, et ceux-ci pourront se développer sur place et sécréter des quantités considérables de poison. C'est ce qui arrive quand on injecte à l'animal des produits sécrétés par le microbe inoculé ou par un autre microbe, ou bien lorsqu'on fait l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil. Dans ce dernier cas, les microbes ont tout le temps de déverser leurs produits avant de devenir la proie des leucocytes.

Si, dans les conditions que nous venons d'examiner, la diminution de résistance aux maladies infectieuses est bien due à ce que les phagocytes sont retenus dans les tissus par les substances microbiennes injectées, il faut qu'elle disparaisse à mesure que les produits attirants sont éliminés. Les expériences suivantes montrent qu'il en est ainsi.

Exp. XVIII. — 18 mars 1891. A 2 h. 30 du soir, nous injectons dans la cavité péritonéale d'une souris blanche 0^{cc},025 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*.

Le 21 mars, à 9 heures du matin, nous inoculons sous la peau, à l'aide de l'aiguille de platine, une culture de *B. pyocyaneus* sur gélose.

Le 22 mars, la souris est bien portante.

Le 6 avril, la souris est restée en parfaite santé.

Lorsque l'inoculation sous-cutanée de *B. pyocyaneus* est faite 3 jours après l'injection de culture stérilisée de *M. prodigiosus*, l'infection ne se produit pas.

Exp. XIX. — Le 20 mars 1891, à 12 heures, nous injectons dans la cavité abdominale d'une souris blanche 0^{cc},025 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*.

Le 21 mars, à 8 h. 45 du matin, nous inoculons sous la peau, à l'aide de l'aiguille de platine, des bacilles pyocyaniques cultivés sur gélose.

Le 22 mars, la souris est bien portante.

Le 6 avril, elle est restée normale.

Il suffit donc de moins d'un jour entre l'injection de la culture stérilisée de *M. prodigiosus* et l'inoculation du *B. pyocyaneus* pour que celui-ci ne se développe pas.

Exp. XX. — Le 24 mars 1891, à 9 heures du matin, nous injectons dans la cavité abdominale d'une souris blanche 0^{cc},025 de culture stérilisée de *M. prodigiosus*.

Le même jour, à 4 heures du soir, nous faisons une inoculation sous-cutanée de *B. pyocyaneus* cultivés sur gélose.

Le 22 mars, la souris est bien portante.

Le 6 avril, elle est toujours normale.

Un intervalle de 7 heures entre les deux opérations est donc suffisant pour que l'inoculation de bacilles pyocyaniques n'ait pas de suites fâcheuses.

Si nous rapprochons ces trois dernières expériences de l'expérience XIV, nous constatons qu'en moins de 7 heures l'élimination des produits microbiens injectés est suffisante pour que l'augmentation de réceptivité de la souris ait disparu.

Nous ne prétendons pas expliquer par la rétention des phagocytes au sein des tissus la diminution de la résistance dans tous les cas où des produits microbiens sont introduits dans la circulation d'un animal. Ainsi dans les expériences de M. Courmont et de MM. Rodet et Courmont, où la réceptivité se conserve pendant très longtemps, elle tient probablement à d'autres causes. Quant à la bactériothérapie, elle s'explique par l'antagonisme des bactéries.

Peut-on appliquer à la diminution de résistance de l'organisme par des causes telles que la réfrigération, le jeûne, le diabète, la fatigue, la section des nerfs, etc., l'interprétation que nous proposons pour la réceptivité due à l'injection de produits microbiens? Dans la majorité des cas, nous croyons à l'importance du facteur que nous signalons.

M. Bouchard (39) a constaté que, chez le lapin refroidi, des cellules de Hess remplies de culture pyocyannique, attirent à peine les leucocytes. Il est possible que dans ce cas l'inactivité des phagocytes soit due partiellement à leur paralysie par le froid, mais il nous paraît probable qu'à cette influence il faut en ajouter une autre. Les animaux soumis à des conditions nuisibles d'existence présentent des cellules dont la nutrition est viciée; ces cellules peuvent sécréter elles-mêmes des substances qui attirent les leucocytes. Si de tels produits existent en quantité suffisante, les globules blancs sont retenus loin des microbes, absolument comme chez les animaux auxquels on injecte des cultures stérilisées. L'attraction des leucocytes par les produits morbides de cellules lésées est suffisamment mise en lumière par l'anatomie pathologique. Ainsi, pour ne citer qu'un exemple, les nodules cancéreux en voie de dégénérescence sont toujours entourés d'une zone d'infiltration leucocytaire.

Déjà l'année dernière (35), nous avons démontré directement la sécrétion des substances attirantes par l'organisme malade : « Ces lésions cellulaires, nous les produisons chez la grenouille en injectant sous la peau du dos 1^{cc} de bile de bœuf; dès le lendemain, l'animal est mort. Nous recueillons dans des tubes capillaires le liquide qui a transsudé dans la cavité pleuro-péritonéale. Après avoir fermé les tubes à l'une de leurs extrémités, nous les introduisons dans l'abdomen d'une autre grenouille. Vingt-quatre heures après, ils contiennent beaucoup de leucocytes. Des expériences de témoins, faites avec la lymphe normale et avec la bile de bœuf pure, donnent un résultat négatif.

L'expérience suivante est plus concluante encore.

Exp. XXI.— Le 29 avril 1891, nous épilons deux lapins A et B à l'aide d'une pâte au sulfure de sodium. La portion épilée comprend tout le ventre et tout le dos. Le 1^{er} mai, la peau mise à nu est recouverte une couche de collodion riciné. Le 2 mai, nous appliquons une nouvelle couche de collodion, puis nous injectons sous la peau du dos du lapin A 1/4^{cc} de cul-

tûre vivante de *B. pyocyaneus*. Dès le lendemain ce lapin présente de la diarrhée. Il meurt le 9 mai.

Le lapin B (qui n'a pas reçu de culture pyocyanique) est tué le 4 mai; son sang est recueilli et placé dans la glacière. Le 6 mai, à 8 heures 30 m., le sérum, parfaitement limpide, est introduit dans les tubes capillaires; ceux-ci sont placés dans la cavité abdominale d'un nouveau lapin.

A 4 h. 30 s., les tubes capillaires sont retirés; ils contiennent un très grand nombre de leucocytes.

Quelle est la signification de cette expérience? La cause de la mort chez les animaux vernis n'est pas complètement connue. Suivant les uns, c'est la réfrigération; suivant les autres, c'est la rétention de produits toxiques qui, à l'état normal, sont éliminés par la peau. Quoi qu'il en soit, il est certain que les cellules ont excrété des produits morbides qui attirent les leucocytes et les empêchent de remplir leur rôle phagocytaire au point d'inoculation. Aussi le lapin épilé et verni est-il devenu plus réceptif pour la maladie pyocyanique.

Nous croyons inutile d'insister sur les autres causes prédisposantes, le diabète, la réfrigération, le surmenage, la saignée, la section des nerfs, l'hémiplégie et le jeûne. Il est probable que dans ce cas, la présence de produits attirants intervient pour une part, et que la diminution de toutes les fonctions, y compris la fonction phagocytaire, joue également un rôle.

Dans les lésions locales, telles que la contusion (Nocard et Roux, 42) et l'injection d'acide phénique dilué (Herman, 4), la prédisposition nous paraît tenir à un processus analogue. Par la contusion et par la pénétration d'acide phénique au sein des tissus, les cellules atteintes sont déviées de leur nutrition normale et leurs produits mettent en jeu le chimiotaxisme des leucocytes.

Ainsi que le supposent MM. Vaillard et Vincent (3), l'injection d'acide lactique influence l'infection d'une façon différente. Il s'agit ici d'une véritable répulsion. Les globules blancs fuient l'acide lactique, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante.

Exp. XXII. — Le 8 avril 1891, à 8 h. m., nous introduisons dans la cavité abdominale d'un lapin quatre faisceaux de tubes capillaires, contenant :

α) Une culture pyocyanique vivante.

β) La même culture additionnée d'acide lactique en quantité telle que la concentration de l'acide soit de 1 p. 1,000;

γ) La même culture additionnée d'acide lactique en quantité telle que la concentration de l'acide soit de 1 p. 500;

δ) La même culture additionnée d'acide lactique en quantité telle que la concentration de l'acide soit de 1 p. 100.

A 4 h. s., les tubes sont retirés.

α) Les tubes contiennent un très grand nombre de leucocytes;

β) *Idem*;

γ) Les tubes ne renferment pas de leucocytes;

δ) *Idem*.

Les leucocytes n'entrent donc pas dans les tubes où l'acide lactique est à 1 pour 500 et à 1 pour 100. Pourtant ces tubes renferment la culture pyocyanique qui les attire fortement; si les globules blancs n'y pénètrent pas, c'est qu'à ce degré de concentration, l'acide lactique les repousse énergiquement. Ici nous sommes en droit de conclure à la propriété *négativement chimiotaxique* de l'acide lactique. C'est jusqu'à présent le seul corps connu qui possède ce pouvoir: les expériences de M. Gabritchewsky (36) ne lui permettent pas de conclure à l'existence de corps négativement chimiotaxiques; telles qu'il les a conçues, elles prouvent simplement que certains corps *n'attirent pas* les globules blancs; rien ne prouve qu'ils les repoussent. Or les termes « négativement chimiotaxiques » impliquent nécessairement une répulsion. Peut-être les toxines du tétanos jouissent-elles aussi de cette propriété; M. Vincent (44) le suppose, mais ne le démontre pas.

Il est encore une cause prédisposante que nous n'avons pas étudiée jusqu'à présent. C'est l'anesthésie. M. Wagner (15) et M. Platania (26) ont conféré le charbon aux volailles à l'aide du chloral. De l'expérience suivante on peut conclure que le chloral anesthésie les globules blancs et les rend inaptes à se porter au-devant des microbes.

EXP. XXIII. — Le 31 mai 1890, à partir de 8 heures du matin jusque vers midi, nous injectons dans le tissu cellulaire d'un lapin deux grammes de chloral en doses fractionnées. A 8 h. 40 du matin, nous plaçons dans l'abdomen du lapin des tubes contenant la sérosité extraite des muscles d'un lapin mort du charbon symptomatique.

A 4 h. 40 du soir, les tubes sont retirés; ils ne contiennent pas de leucocytes.

Il est logique de supposer que l'inactivité des globules blancs est due à leur anesthésie par le chloral.

M. Bouchard (2) a constaté que l'injection de produits solubles du microbe du choléra des poules favorise le développement de la maladie pyocyannique. Pourtant il est bien démontré que ces produits n'attirent pas les leucocytes; peut-être agissent-ils en les anesthésiant, ce qui n'aurait rien d'étonnant en présence de l'influence narcotique qu'ils exercent sur l'organisme animal.

On a étudié dans ces derniers temps deux causes prédisposantes qui agissent d'une façon toute spéciale : l'ablation de la rate et l'injection intra-vasculaire de poudres inertes très fines. Ces recherches sont dues principalement à M. Bardach. Cet auteur montre que le chien, animal naturellement réfractaire au charbon, peut devenir charbonneux après l'enlèvement de la rate (45), ce qu'il explique par le fait que cet organe constitue l'un des appareils phagocytaires les plus actifs.

M. Bardach a répété ses expériences avec le même résultat sur le lapin. Cet animal résiste au virus atténué du charbon; il y succombe lorsqu'il est dératé (46).

Il constate aussi que le chien devient réceptif pour le charbon lorsqu'on lui injecte au préalable dans la circulation de grandes quantités de poudres inertes très fines (45). La diminution de la résistance se comprend aisément dans ce cas. Les phagocytes, bourrés de particules solides, ne sont plus capables d'en absorber davantage; les bacilles restent en dehors des cellules et se développent à l'aise.

Dans notre notice de l'année dernière (35), nous émettions l'avis que, chez l'animal vacciné, les leucocytes sont devenus plus sensibles aux produits du microbe contre lequel il a acquis l'immunité. Nous nous fondions sur des expériences de M. Bouchard (47). Ce savant a montré que l'injection sous-cutanée de bacilles pyocyaniques détermine chez le lapin vacciné une lésion locale avec immigration de nombreux leucocytes. Cette même injection ne produit aucune lésion locale chez les sujets ordinaires; elle donne lieu d'emblée à l'infection générale.

Un fait de même ordre a été observé depuis par M. Sawtschenko (48) pour le charbon du pigeon.

Notre opinion se trouve confirmée par de nouvelles recherches de M. Bouchard (2), recherches dont cet auteur tire la conclusion que voici : « Ces mêmes matières vaccinales ont un autre effet sur l'organisme : elles changent l'activité de ses cellules, de telle sorte que, même après l'élimination des matières vaccinales, les leucocytes, en présence du même microbe, effectuent plus abondamment leur diapédèse et accomplissent avec plus d'énergie leur fonction de phagocytes. » Après que les produits microbiens ont été éliminés, les leucocytes restent donc plus sensibles.

Nous disions également (33) : « Il nous semble probable que ces substances (microbiennes) interviennent dans la prolifération cellulaire qui accompagne l'inflammation : en solutions très diluées, elles activeraient la division et la multiplication des éléments qu'elles baignent. » Des expériences récentes confirment cette vue théorique : M. von Limbeck (49) constate que chez les malades atteints d'affections contagieuses, entre autres de pneumonie croupale, le nombre des leucocytes du sang est fortement augmenté. Il essaie de reproduire expérimentalement ce phénomène ; il injecte à des chiens, dans l'articulation du genou, des cultures de microbes, et en particulier de staphylocoques pyogènes : le nombre des leucocytes du sang devient beaucoup plus considérable qu'à l'état normal.

M. Buchner (38) a montré que l'injection intra-veineuse des protéines isolées par lui provoque chez le lapin une multiplication très notable des globules blancs.

Voici les conclusions qui se dégagent, croyons-nous, de nos recherches sur la prédisposition aux maladies infectieuses, c'est que l'augmentation de la réceptivité peut tenir à diverses causes dont voici quelques-unes :

1° Les leucocytes baignent dans des humeurs chargées de produits sécrétés soit par des microbes, soit par des cellules altérées ; — ces produits attirent les phagocytes, les retiennent dans les tissus et entravent leur migration vers les points menacés, alors qu'à l'état normal les phagocytes se dirigent vers ces points en vertu de leur chimiotaxisme ;

2° Les leucocytes sont repoussés des endroits envahis par les

microbes pathogènes à cause de la présence de produits qui exercent sur eux une action négativement chimiotaxique;

3° Les anesthésiques facilitent ou aggravent l'infection en supprimant l'irritabilité des phagocytes.

Le présent travail a été fait au laboratoire de physiologie de l'Institut Solvay. (Université libre de Bruxelles.) Nous sommes heureux de pouvoir exprimer toute notre reconnaissance à M. le professeur P. Héger, dont les conseils nous ont été si utiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. H. ROGER. *De la production par les microbes pathogènes de substances solubles qui favorisent leur développement.* (C. R. Soc. Biol., 27 juillet 1889.)
2. CH. BOUCHARD. *Actions des produits sécrétés par les microbes pathogènes.* (Paris, 1889.)
3. VAILLARD ET VINCENT. *Contribution à l'étude du tétanos.* (Ann. Inst. Pasteur, 25 janvier 1891.)
4. M. HERMAN. *De l'influence de quelques variations du terrain organique sur l'action des microbes pathogènes.* (Ann. Inst. Pasteur, 25 avril 1871.)
5. C. COURMONT. *Substances solubles favorisantes fabriquées par un bacille tuberculeux.* (C. R. Soc. Biol., 21 décembre 1889.)
6. A. RODET ET J. COURMONT. *Étude sur les produits solubles favorisants sécrétés par le staphylocoque pyogène.* (C. R. Soc. Biol., 21 mars 1891.)
7. E. METCHNIKOFF. *Le charbon des pigeons.* (Ann. Inst. Pasteur, 25 février 1890.)
8. G. H. ROGER. *Inoculation du charbon symptomatique au lapin.* (C. R. Soc. Biol., 2 février 1889.)
9. G. H. ROGER. *Deuxième note sur l'inoculation du charbon symptomatique au lapin.* (C. R. Soc. Biol., 30 mars 1889.)
10. A. MONTI. *Influenza dei prodotti tossici dei saprofiti nella restituzione della virulenza ai microparassiti attenuati.* (Rendiconto d. R. Acc. d. Lincei. vol. V, f. 7, 1889.)
11. CH. BOUCHARD. *Thérapeutique des maladies infectieuses.* (Paris, 1889.)
12. NOCARD ET ROUX. *Sur la récupération et l'augmentation de la virulence de la bactérie du charbon symptomatique.* (Ann. Inst. Pasteur, 25 juin 1887.)
13. PLATANIA. *Contributo allo studio dell'etiologia delle pulmonite.* (Giorn. intern. d. Sc. med., 1889, f. 5.)
14. CHARRIN ET ROGER. *Influence de la fatigue sur l'évolution des maladies microbiennes.* (C. R. Soc. Biol., 24 janvier 1890.)

15. K. E. WAGNER. *Le charbon des poules.* (Ann. Inst. Pasteur, 25 septembre 1890.)
16. A. CHARRIN. *Influence des modifications générales et locales du terrain sur le développement de l'infection.* (C. R. Soc. Biol., 30 mars 1889.)
17. CANALIS ET MORPURGO. *Influence du jeûne sur la disposition aux maladies infectieuses.* (Rome, 1890. Résumé dans les Ann. de l'Inst. Pasteur, 25 septembre 1890.)
18. SERAFINI. *Sulla causa delle febre nella pulmonite fibrinosa generata dal microorganismo di Friedländer.* (Riv. intern., 1889.)
19. S. ARLOING. *Les Virus.* (Paris, 1891.)
20. A. CHARRIN ET A. RUFFER. *Influence du système nerveux sur l'infection.* (C. R. Soc. Biol., 9 mars 1889.)
21. G. H. ROGER. *Influence des paralysies vaso-motrices sur l'évolution de l'érysipèle expérimental.* (C. R. Soc. Biol., 3 mai 1890.)
22. CH. FERÉ. *Influence du système nerveux sur l'infection.* (C. R. Soc. Biol., 27 juillet 1889.)
23. ARLOING, CORNEVIN ET THOMAS. *Le charbon symptomatique du bœuf.*
24. BUIWID. *Traubenzucker als die Ursache der Eiterung neben Staphylokokkus aureus.* (Centralb. f. Bacter. u. Paras., Bd IV, 1888, n° 49.)
25. LEÖ. *Beitrag zur Immunitätslehre.* (Zeitschr. f. Hygiene, Bd VII, 1889, p. 505.)
26. PLATANIA. *Dell' influenza del sistema nervoso sulle infezioni.* (Giorn. internaz. d. Sc. med., 1889, n° 42.)
27. GRAWITZ. *Ueber die Ursache der subcutane Entzündung und Eiterung.* (Virchow's Arch., Bd CVIII, 1886, S. 67.)
28. GRAWITZ. *Ueber die Bedeutung des Cadaverins (L. Brieger) für das Entstehen von Eiterung.* (Virchow's Arch. Bd CX, 1887, S. 1.)
29. SCHEUERLEN. *Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung, ihr Verhältniss zu den Ptomainen und zur Blutgerinnung.* (Fortschritte der Medicin, 1887, n° 23, S. 762.)
30. CHRISTMAS-DIRCKINCK-HOLMFELD. *Recherches expérimentales sur la sup-puration.* (Paris, 1888.)
31. J. KARLINSKI. *Ueber die neueren Ansichten über die Entstehung von Eiterung.* (Résumé dans Centralb. f. Bacter. und Paras., 18 août 1889.)
32. STEINHAUS. *Die Aetiologie der acuten Eiterungen.* (Leipzig, 1889.)
33. TH. LEBER. *Die Bedeutung der Bacteriologie für die Augenheilkunde.* (Ber. des VII. period. internat. Ophthalmologencongresses zu Heidelberg, 1888.)
34. PEKELHARING. *Communication faite au deuxième Congrès néerlandais des sciences physiques et médicales tenu à Leyde en 1889.* (Voir la Semaine médicale, 29 mai 1889.)
35. J. MASSART ET CH. BORDET. *Recherches sur l'irritabilité des leucocytes.* (Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacologie, 20 février 1890.)
36. GABRITCHEWSKY. *Sur les propriétés chimiotaxiques des leucocytes.* (Ann. de l'Inst. Pasteur, 25 juin 1890.)
37. H. BUCHNER. *Ueber Eiterungserregende Stoffe in der Bacterienzelle.* (Centralbl. f. Bacter. u. Paras., 5 Sept. 1890.)

38. H. BUCHNER. *Die Chemische Reizbarkeit der Leucocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung.* (Berl. Klin. Wochenschr., 1890, n° 47.)

39. CH. BOUCHARD. *Essai d'une théorie de l'infection.* (Verhandlungen des X. internationalen medicinischen Congresses, Berlin, 1890.)

40. E. METCHNIKOFF. *Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes.* (Annales de l'Inst. Pasteur, 25 juillet 1887.)

41. A. CHARRIN ET N. GAMALEIA. *Sur l'inflammation.* (C. R. Soc. Biol., 5 juillet 1890.)

42. A. CHARRIN ET GLEY. *Recherches expérimentales sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur.* (Arch. de physiol. norm. et pathol., octobre 1890.)

43. PFEFFER. *Locomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize.* (Arb. a. d. bot. Inst. z. Tübingen, Bd. I, p. 363.)

44. H. VINCENT. *La pathogénie du tétanos.* (Rev. gén. des sciences pures et appl., 15 mai 1891.)

45. J. BARDACH. *Recherches sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses.* (Ann. de l'Inst. Pasteur, 25 novembre 1889.)

46. J. BARDACH. *Recherches sur la fonction de la rate dans les maladies infectieuses, 2^e mémoire.* (Ann. de l'Inst. Pasteur, 25 janvier 1891.)

47. CH. BOUCHARD. *Rôle et mécanisme de la lésion locale dans les maladies infectieuses.* (La Semaine médicale, 6 novembre 1889.)

48. J. SAWTSCHENKO. *Zur Frage über die Immunität gegen Milzbrand.* (Centralbl. für Bacter., 18 avril 1891.)

49. R. V. LIMBECK. *Klinisches und Experimentelles über entzündliche Leukocytose.* (Zeitschr. f. Heilkunde, Bd X.)

RECHERCHES SUR LE PARASITE

DES

FIÈVRES PALUDÉENNES IRRÉGULIÈRES

PAR M. N. SAKHAROFF.

Avec la planche XII.

Dans une étude sur la malaria, publiée en langue russe, j'ai indiqué l'existence, dans le sang des malades atteints de la fièvre paludéenne irrégulière, d'un parasite singulier, que sa forme et son développement distinguent de celui des fièvres régulières, qui ne lui ressemble qu'à l'état amiboïde. C'est un petit corps pâle, enfermé dans l'hématie, doué de mouvements amiboïdes, et ayant une forme ronde à l'état de repos. Après coloration par le bleu de méthylène, il se présente comme un anneau avec une granulation au centre ou plus souvent aux bords de l'anneau.

Après les travaux de MM. Celli, Guarnieri, Grassi, Feletti et Romanowsky, cette granulation doit être considérée comme un nucléole, et le cercle clair qui l'entoure comme un noyau en forme de vésicule. J'ai présenté l'automne dernier, à la Société médicale impériale du Caucase¹, des préparations colorées par une solution aqueuse de violet de gentiane où ce nucléole se colore d'une façon très intense en quelques minutes². Il est facile, avec cette couleur, de découvrir dans le sang des formes amiboïdes non pigmentées, qui sont alors très visibles sur le fond de l'hématie faiblement colorée (V. Phot. I), et j'ai pu en trouver promptement dans des cas où il y en avait peu, et où la

1. *Malaria sur le chemin de fer transcaucasien*, avec 42 photogravures, 1889.

2. Il faut laver, avant coloration, la préparation avec de l'eau distillée, pour éviter tout précipité.

teinture par le bleu de méthylène ne m'avait donné aucun résultat.

En se développant, cet état amiboïde subit les modifications suivantes : il y paraît des grains pigmentés ; la mobilité cesse graduellement, et la forme devient ronde. Les grains se réunissent et se fondent en un amas placé sur le côté ou le milieu du parasite, dont on ne voit plus le noyau. Pendant ce temps, le parasite prend toute sa grandeur, sans jamais atteindre pourtant celle de l'hématie, dont une portion notable reste inoccupée. Par sa petitesse et la disposition de son pigment, ce parasite se distingue nettement des autres formes malariques.

Après un temps de durée incertaine, la scission du parasite commence. Avec l'espèce observée par MM. Marchiafava et Celli, ces savants croient que la scission se fait dans les organes intérieurs, car ils n'ont que très rarement observé des formes de division dans le sang retiré du doigt. Avec celle que je décris, j'ai au contraire observé deux fois un grand nombre de ces formes dans le sang du doigt, ce qui est un nouveau caractère différentiel.

Au moment de la scission des parasites des fièvres régulières, il ne reste d'ordinaire rien de l'hématie envahie, et même sa disparition peut servir à prédire le commencement de la scission. Le parasite des fièvres irrégulières se divise en 4 à 16 éléments disposés autour ou à côté du petit amas de pigment, et ressemble par là à l'autre, mais il en diffère en ce que sa scission se fait à l'intérieur de l'hématie, dont une partie considérable persiste, comme le montrent les photogrammes 2 et 3.

Après la scission, les éléments qui en résultent sortent de l'hématie, et on les trouve libres dans le sang, ou enfermés avec des amas de pigment dans les leucocytes. Il est intéressant de remarquer qu'on ne trouve que beaucoup plus rarement, dans les leucocytes, les autres stades de développement.

Telle est la marche du développement des parasites des fièvres irrégulières. Je l'appelle *normale*, pour pouvoir la distinguer des variations suivantes :

1^o Quelquefois cette marche est accélérée, et le parasite commence à se diviser avant d'être mûr et d'avoir formé son pigment ;

2° Quelquefois au contraire la marche se complique : des formes nouvelles (corps en croissant) apparaissent, et la maladie prend un cours chronique. L'intérêt théorique et pratique de ce dernier cas m'oblige à m'y arrêter.

Dans son étude sur la malaria¹, le Dr Canalis affirme que les corps en croissant proviennent des amibes des fièvres irrégulières, en s'appuyant sur ce qu'on en trouve toujours dans le sang des malades ayant subi un accès de cette fièvre, et dont le sang avait présenté de ces formes. Comme d'après lui l'apparition de ces corps en croissant est le prodrome d'un nouvel accès, il s'ensuit que les fièvres irrégulières doivent récidiver aussi, ce qui s'accorde avec les observations cliniques. Il considère donc ces corps en croissant comme caractéristiques de toutes les fièvres irrégulières, et en fait une espèce distincte des deux espèces admises par Golgi pour les fièvres régulières.

J'ai étudié pendant cet été le sang de presque tous les malades de fièvres irrégulières à l'hôpital du chemin de fer à Tiflis, et je me suis bien convaincu : 1° que chez la majorité le progrès n'allait pas jusqu'au développement des corps en croissant, quoique au début les parasites de la fièvre irrégulière se trouvassent parfois en grand nombre; 2° que les récidives sont rares chez les malades dont le sang présentait des corps en croissant. J'ai dit, dans mon étude de l'an dernier, que j'avais eu la chance d'observer pendant 15 jours des malades avec ces corps en croissant, et qui pourtant n'ont manifesté aucune élévation de température. Les corps en croissant diminuaient graduellement, et disparaissaient sans laisser de traces; 3° enfin on trouve de ces corps chez les malades qui avaient subi une fièvre irrégulière, tandis qu'ils sont à l'état d'exception dans le cours des fièvres régulières. Aussi leur liaison avec les amibes des fièvres régulières n'est pas aussi simple que le pense M. Canalis.

Pour éclaircir cette question, je me suis mis à étudier les formes intermédiaires des corps en croissant. Les photogrammes en représentent qui n'ont pas atteint leur forme bien connue et

1. Sur l'infection malarique. — *Fortschritte d. Medizin*, 1889, nos 8 et 9.

caractéristique, et qui sont ovales avec des bouts aigus ou arrondis, et du pigment dispersé partout ¹.

Les corps en croissant les plus jeunes n'ont pas de pigment. Leur forme permet-elle de les distinguer des amibes des fièvres irrégulières? Le Dr Canalis croit que non, et que toutes ces formes ont un stade amiboïde commun. Mais je considère le fait comme peu probable, car 1° on rencontre de petites amibes fusiformes non pigmentées; 2° MM. Celli et Guarnieri ² ont décrit une segmentation de la plasmodie en éléments qui étaient déjà fusiformes, et croient que ces derniers sont destinés à devenir des corps en croissant. Je crois donc que tous les stades de développement de corps en croissant doivent être séparés de ceux des formes des fièvres irrégulières.

Que deviennent ces corps en croissant? L'observation montre qu'ils se transforment peu à peu en corps ovales ou ronds.

C'est à ce moment que commence l'apparition de la forme la plus intéressante, celle qui est munie de filaments mobiles. Je me suis convaincu que cette forme est beaucoup plus fréquente que je ne l'avais cru autrefois, et qu'elle manque rarement quand il y a dans le sang des corps ronds, issus des corps en croissant.

Cette année j'ai eu l'occasion d'observer le procédé de la formation des filaments mobiles et de confirmer ainsi les données de M. Laveran. Voici comment j'ai fait l'observation : ayant trouvé dans un sang un corps rond avec le pigment en forme d'anneau (c'est le stade le plus mûr des corps en croissant), je l'ai observé pendant plusieurs minutes. Ce corps était immobile : seuls les grains de pigment remuaient un peu. Tout à coup les contours de ce corps commencèrent à s'agiter; et à la périphérie se forma une saillie qui s'allongea, et devint en quelques secondes un long filament animé de mouvements énergiques. Trois autres filaments se formèrent en même temps sur trois autres points.

On a souvent remarqué que ces filaments ne s'observent guère qu'un quart d'heure après qu'on a fait la préparation de sang, et j'ai observé le même fait. Je suis porté à croire que

1. Ce n'est que dans les formes mûres que les grains de pigment occupent le milieu de la plasmodie, comme dans les dessins de M. Canalis.

2. *Sur l'étiologie de l'infection malarique*, 1888, p. 9.

ces filaments ne se forment qu'en dehors de l'organisme et sous l'influence de l'irritation provoquée par l'abaissement de température.

Leur apparition commence simultanément sur divers points de la préparation, et comme leurs mouvements cessent bientôt, il faut, quand on veut les colorer, bien saisir le moment où ils sont le plus nombreux.

Voici le procédé qui, après de nombreux essais infructueux, m'a permis de colorer assez nettement ces filaments pour pouvoir les photographier. Avec le sang des malades chez lesquels j'avais déjà trouvé ces filaments, je faisais une série de préparations sur lamelle, dont quelques-unes étaient portées de suite dans une chambre humide, et dont une autre, vaselinée sur les bords, est soumise à l'examen microscopique. On y suit la transformation en corps ovales des corps en croissant, et la disposition en couronne du pigment de ces corps ovalaires. On rencontre alors bientôt des corps avec des filaments mobiles, on attend quelque temps pour laisser leur nombre s'augmenter, et on commence alors le traitement des préparations laissées dans la chambre humide : on en retire la lamelle en la faisant glisser, on sèche, on fixe et on colore avec une solution aqueuse de violet de gentiane. Les filaments se colorent intensivement et de la même couleur que le protoplasma du parasite, qui devient assez foncé pour que les grains de pigment n'y soient plus distincts.

Mes essais de culture du parasite malarique sur des milieux nutritifs ont tous échoué. Il en a été de même desensemencements sur des poules, qu'on dit souffrir, au Caucase, des fièvres paludéennes. Je n'ai jamais rien trouvé dans le sang des poulets ; mais sur des oies malades qu'on m'avait apportées des stations du chemin de fer où les fièvres paludéennes sont le plus pernicieuses, j'ai trouvé un parasite spiraliforme non encore décrit et sur lequel je reviendrai.

EXPLICATION DE LA PLANCHE.

Fig. 1. États jeunes du parasite avec noyau et nucléole.

Fig. 2. État amiboïde.

Fig. 3. Transformation en croissant.

Fig. 4. Croissant développé.

ÉTUDE SUR LA PNEUMONIE FIBRINEUSE¹

(2^e MÉMOIRE¹.)

PAR M. N. TCHISTOVITCH².

DU NOMBRE DES GLOBULES BLANCS DU SANG DANS LA PNEUMONIE.

Le nombre des globules blancs chez les pneumoniques, ainsi que l'ont démontré MM. Halla³, Toumas⁴, Hayem⁵, von Limbeck⁶, Ouskoff⁷, Kikodze⁸, Pée⁹ et autres, est notablement augmenté, souvent double et quelquefois triple du nombre normal.

Cependant il y a des exceptions. M. Kikodze, qui travaillait au laboratoire de M. Ouskoff, a observé le fait très important que, dans les cas de pneumonie à terminaison fatale, on n'a point de leucocytose. De plus, Kikodze observa que dans l'érysipèle l'augmentation du nombre de leucocytes est beaucoup plus prononcée dans les cas bénins. L'étude de la morphologie du sang dans la pneumonie, et peut-être bien aussi dans d'autres maladies infectieuses, peut donc avoir une valeur non seulement de diagnostic, mais encore de pronostic.

Pour élucider autant que possible ces faits intéressants, je les ai étudiés expérimentalement à propos de la pneumonie.

J'ai fait une série d'expériences pour me rendre compte de la corrélation entre le degré de la virulence des diplococcus de

1. Travail fait au laboratoire de la clinique médicale de l'Académie de médecine à Saint-Petersbourg.

2. Voir les *Annales de l'Institut Pasteur*, t. IV, n° 3.

3. Halla, *Zeitschrift für Heilkunde*, IV Bd, p. 198. Prag. 1883.

4. Toumas, *Gazette hebdomad. clin. de Botkine*, 1885, p. 392 (en russe).

5. Hayem, *Du sang et de ses altérations anat.* Paris, 1889.

6. Limbeck, *Zeitschr. f. Heilkunde*, t. X.

7. Ouskoff, *Le sang considéré comme tissu.* Saint-Petersbourg, en russe.

8. Kikodze, *Anatomie pathologique du sang dans la pneumonie.* Thèse de Saint-Petersbourg, 1890.

9. Pée, *Recherches sur la leucocytose.* Berlin, 1890.

la pneumonie (*diplococcus pneumoniae* de Fraenkel et de Weichselbaum, *streptococcus lanceolatus Pasteuri* de Gamaleïa) et des changements du nombre des leucocytes dans le sang des animaux inoculés par ces microbes.

Mes expériences ont été faites sur des lapins, auxquels j'injectais des cultures plus ou moins virulentes de *diplococcus* dans du bouillon.

Pour obtenir des cultures de *diplococcus*, j'inoculais sous la peau du lapin ou de la souris des expectorations pneumoniques obtenues avant la crise. Quand l'animal succombait, son sang pris dans le cœur présentait une culture pure de *diplococcus* et était ensemencé dans du bouillon de veau peptonisé.

Après 24 heures dans l'étuve à 38°, le bouillon devenait tout à fait trouble à cause de la quantité de *diplococcus* qui s'y développaient.

M'étant assuré de la pureté de la culture, je m'en servais pour mes expériences. Cette culture laissée à l'étuve à 38° perd de jour en jour sa virulence. Ainsi, en m'en servant à différentes périodes après l'ensemencement dans le bouillon, j'avais des cultures de différentes virulences¹. Quand j'avais besoin de microbes particulièrement virulents, je me servais du sang de la cavité cardiaque, pris avec une seringue stérilisée, chez un lapin mort promptement après l'inoculation de *diplococcus*, après m'être préalablement assuré que ce sang ne contenait que des *diplococcus* de la pneumonie.

Les expériences se faisaient de la manière suivante :

Je comptais la quantité de leucocytes dans le sang du lapin soumis à l'expérience pendant quelques jours avant l'inoculation, en me servant du sang pris dans une des petites artères de l'oreille, puis j'injectais une culture plus ou moins virulente sous la peau ou bien dans le poumon, et j'étudiais le sang à différentes époques jusqu'au rétablissement ou jusqu'à la mort de l'animal.

Pour déterminer le nombre de leucocytes dans un millimètre cube, je diluais le sang à 20 fois son volume par le liquide de Thoma (1/3 0/0 d'acide acétique), avec un mélangeur de M. Potain, et je comptais les globules blancs d'après Thoma à l'aide de l'appareil de Thoma et Zeiss.

1. Je ne m'arrête pas sur la description plus détaillée de ces cultures, parce que j'en ai déjà parlé dans mon mémoire précédent. Voir ces *Annales*, V, IV, n° 5.

Les résultats ont été les suivants : en employant des cultures affaiblies, que les lapins supportaient bien, j'obtenais chaque fois une augmentation du nombre de leucocytes, qui était plus ou moins notable et durait un ou deux jours, après lesquels elle disparaissait avec le rétablissement de l'animal.

Au contraire, après l'inoculation de cultures virulentes, déjà après quelques heures, je trouvais une diminution de la quantité des leucocytes et cela progressivement jusqu'à la mort. Cette diminution des leucocytes ne peut être attribuée exclusivement aux phénomènes de l'agonie et à l'entassement des leucocytes dans différents organes par suite de la faiblesse du cœur et du ralentissement de la circulation, parce qu'elle se manifeste souvent très tôt, quand l'animal est encore vif, et a une circulation sanguine énergique.

La marche de la maladie dépendait de la virulence de la culture et de la résistance de l'animal. La même culture qui tuait un petit lapin était bien supportée par un lapin adulte; elle provoquait chez le premier une diminution progressive du nombre de leucocytes dans le sang et une augmentation chez le second. Je n'ai pu constater aucune corrélation notable entre la richesse ou la pauvreté de leucocytes dans le sang avant l'inoculation, et la marche de la maladie.

Quelquefois, l'issue de la maladie ne pouvait être prévue dès le début. Ainsi, dans un cas, le lapin après l'inoculation présentait des phénomènes graves avec diminution du nombre de leucocytes, puis je constatai un accroissement de leucocytes et l'animal guérit.

On ne peut encore dire à quoi tient cette différence d'effet des cultures atténuées ou virulentes sur le sang, mais elle pourrait bien provenir de ce que les produits des diplococcus, virulents pour tel animal, ont une influence dépressive sur les leucocytes et leurs organes producteurs, tandis que les produits des diplococcus atténués possèdent une action chimiotactique par rapport aux leucocytes (chimiotaxie négative et positive de M. Pfeffer).

Il est plus difficile d'expliquer le cas intermédiaire où je constatais d'abord une action dépressive, le nombre de leucocytes diminuant pendant quelque temps après l'inoculation, pour croître ensuite avec la guérison de l'animal. Mais la science

entre à peine dans l'étude du phénomène, qui d'ailleurs n'est pas absolument régulier et constant. C'est ainsi que dans une des expériences de von Limbeck, un lapin inoculé est mort avec un accroissement considérable de leucocytes.

Les changements que nous venons de décrire dans le sang des animaux inoculés sont pleinement en accord avec les faits exposés dans mon travail sur les phénomènes phagocytaires dans la pneumonie fibrineuse. En comparant ces faits avec ceux de mon travail précédent, nous trouvons que dans la pneumonie à marche favorable, le sang abonde en leucocytes et en même temps on constate le phénomène de phagocytose dans les poumons. C'est l'inverse dans la pneumonie à marche maligne avec terminaison fatale, le sang est pauvre en leucocytes et la phagocytose n'existe pas ou bien est peu accentuée.

APPENDICE

CAS D'INJECTION DE CULTURES ATTÉNUÉES AVEC GUÉRISON.

N° 1. Lapin mâle de moyenne taille.

7 juin 1890, à 3 heures	9,059 leucocytes
dans un mm. c. de sang.	
10 juin 1890, à 3 heures	9,527 leucocytes.
11 — — —	8,593 —
12 — — 7 heures du soir	10,751 —

A 8 heures du soir, injection de 0^{cc},5 de culture tout à fait faible de diplococcus sous la peau. La culture était restée 9 jours dans l'étuve après l'ensemencement.

13 juin 1890, à 2 heures	17,098 leucocytes.
14 — — —	9,220 —
15 — — —	10,023 —

N° 2 Petit mâle de 1,100 grammes.

11 octobre 1890, à 2 heures	7,310 leucocytes.
14 — — —	7,013 —

A 4 heures, injection dans le poumon de 1/2 centimètre cube d'une culture de diplococcus âgée de 4 jours.

15 oct obre 1890, à 4 h. 40.	7,695 leucocytes.
17 — — — —	7,327 —

Le lapin est bien portant.

21 octobre 1890, à 4 h. 40.	7,680 leucocytes.
30 — — — —	6,753 —

A 4 heures, injection dans le poumon de 1/2 c. c. d'une culture de 3 jours.

31 octobre 1890, à midi (après 20 h.)	11,503 leucocytes.
1 ^{er} novembre — à 4 h. 30	7,500 —

Le lapin guérit complètement.

N^o 3. Gros lapin.

11 février 1891, à 2 heures	5,120 leucocytes.
12 — — — —	5,905 —

Injection d'un centimètre cube de culture de 4 jours sous la peau.

13 février 1891, à 3 heures	6,451 leucocytes.
14 — — — —	10,444 —
15 — — — —	5,500 —
16 — — — 8 —	5,874 —

INOCULATION DE CULTURES PLUS VIRULENTES, MAIS AVEC GUÉRISON.

Lapin de 1,372 grammes.

30 mai 1891, à 3 h. 30	7,272 leucocytes.
31 — — 11 heures du matin	6,157 —
1 ^{er} avril — 10 — —	7,809 —

A 10 h. 10, injection sous la peau de 0^{cc},5 de culture sur bouillon, de 1 jour. Le lapin dont le sang futensemencé sur bouillon pour obtenir cette culture était mort le troisième jour seulement après l'inoculation sous-cutanée d'expectoration pneumonique, dont l'expectoration ne contenait plus des diplococcus très virulents.

A 3 heures du même jour	6,800 leucocytes.
A 4 h. 30 — —	7,631 —
2 avril 1891, à 10 heures du matin	4,860 —

Le lapin est triste.

2 avril 1891, à 3 h. après midi	5,034 leucocytes.
3 — — à 2 heures —	9,462 —

Le lapin va mieux.

4 avril 1891, à 11 heures du matin	9,247 leucocytes.
6 — — — —	Le lapin est tout à fait rétabli.

EXPÉRIENCES AVEC DES CULTURES VIRULENTES A TERMINAISON FATALE.

N° 5. Lapin de moyenne taille.

23 septembre 1890, à 3 heures	8,554 leucocytes.
26 — — —	9,720 —
4 octobre — — —	9,281 —
8 — — —	9,426 —
9 — — à 3 h. 30 inoculation	dans le poumon de 0 ^{cc} ,5
de culture de diplococcus de 1 jours (24 heures).	

A 8 heures du soir du même jour, 7,421 leucocytes.

10. Le lapin est mort pendant la nuit. Son sang contient une grande quantité de diplococcus.

N° 6. Lapin mâle de 1,415 grammes.

27 janvier 1891, à 3 heures	6,636 leucocytes.
29 — — —	7,446 —
31 — — —	6,236 —
4 ^{er} février — — —	6,392 —

A 3 h. 35, inoculation dans le poumon de 0^{cc},5 de culture de diplococcus de 2 jours.

A 9 heures du soir, 5,142 leucocytes.

2 février, le lapin est triste, ses oreilles sont cyanosées. Le sang ne coule pas de l'artère ouverte. Le sang de la veine de l'oreille contient 3,320 leucocytes dans un millimètre cube.

Le lapin meurt pendant la nuit du 4 février. On constate une masse de diplococcus dans le sang.

N° 7. Lapin de 1,472 grammes.

18 avril 1891, à 2 heures	9,780 leucocytes.
19 — — à 11 — du matin	8,866 —
20 — — — —	11,321 —

L'oreille est hypérémiée.

A midi, inoculation sous-cutanée de 0^{cc},5 de sang d'un lapin mort 48 heures après l'inoculation de culture de diplococcus. Le sang présentait une culture pure de diplococcus.

A 2 heures du même jour 11,020 leucocytes.

A 4 — — — 8,562 —

21 avril 1891, à 11 heures du matin 3,019 —

Le lapin est triste.

22 avril 1891, à 11 heures du matin, le lapin est trouvé mort. Son sang contient un grand nombre de diplococcus.

NOTE SUR LES FERMENTS DE L'ANANAS

PAR M. E. KAYSER.

Chaque fruit possède ses ferments spéciaux. C'est un fait depuis longtemps connu ; ainsi sur le raisin nous trouvons d'autres ferments que sur la fraise ou la pomme. En ensemençant dans un liquide sucré chacun de ces ferments, on remarque non seulement une différence dans la quantité d'alcool formée, mais on trouve au liquide fermenté un goût particulier et un parfum spécial rappelant un peu l'origine du ferment.

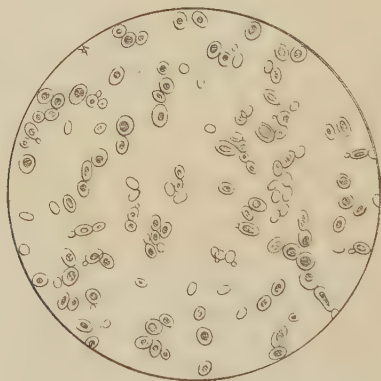


Fig. 1

Je me suis trouvé en possession de jus d'ananas en fermentation spontanée, et il m'a semblé intéressant d'en isoler les ferments. J'en ai retiré une levure et une moisissure qui m'ont paru toutes deux mériter une étude.

Levure (Fig. 1). — La levure est formée de globules un peu allongés, quelquefois sphériques quand la levure est jeune, mais

d'ordinaire elliptiques, dont la longueur moyenne varie de $3,5\mu$ à 7μ et la largeur de $2,5\mu$ à 5μ ; au bout de peu de temps, tous les globules montrent des vacuoles; la levure bourgeonne à la façon des levures hautes, en donnant des chapelets de 4 ou 5 globules.

La levure soumise à l'inanition sur des blocs de plâtre, dans l'eau distillée avec un peu de lactese, dans du bouillon Liebig avec du lactose, ne m'a pas donné de spores.

Elle meurt à l'état humide vers $53-55^{\circ}$; à l'état sec, vers $160-165^{\circ}$ après un chauffage de 5 minutes.

Cultivée sur gélatine, elle montre une grande tendance à s'étaler en largeur.

Ensemencée dans les liquides, elle forme voile à leur surface déjà dans les 24 heures, et souvent (ceci a lieu surtout dans les milieux légèrement acides), ce voile, au fur et à mesure que la place lui manque pour s'étendre horizontalement, se tasse au centre en un anneau de plusieurs centimètres de hauteur. Les globules de ce voile m'ont toujours paru identiques à ceux du fond, et tous mes essais pour distinguer une levure de fond et une levure de surface ont échoué.

Cette levure se distingue, entre toutes celles que j'ai pu étudier jusqu'à ce jour, par une odeur particulière qu'elle communique aux milieux solides et liquides sur lesquels elle végète; c'est une odeur éthérée, très suave et très agréable. Quelquefois il a suffi de 2 à 3 ballons en fermentation pour répandre cette odeur non seulement dans l'étuve, mais encore dans tout le laboratoire.

Moisissure (Fig. 2). — Les filaments du mycélium sont hyalins, faiblement ramifiés, cloisonnés, à protoplasma granuleux; la largeur des filaments est de 3 à 5μ ; les spores sont presque rectangulaires, un peu arrondies aux extrémités, et ressemblent fortement à celles d'un *Oidium* ou d'une *Oospora*. Leurs dimensions varient de 10 à 16μ de long sur 3 à 5μ de large; elles sont hyalines et remplies d'un protoplasma granuleux comme celui des filaments; elles se produisent en courts chapelets dans l'intérieur et à l'extrémité des hyphes sporifères.

Sur les milieux solides, elle est d'aspect blanchâtre, duveteux; ensemencée dans les liquides sucrés, elle commence par

couvrir toute la surface, mais on constate que peu à peu des morceaux de mycélium tombent au fond pour y former un dépôt floconneux un peu semblable à celui de la levure, et formé de cellules qui peuvent en effet produire de faibles quantités d'alcool.

La moisissure communique, aux milieux sur lesquels on la cultive, une odeur très fine rappelant celle si caractéristique de l'ananas ; j'ai remarqué que cette odeur était surtout prononcée

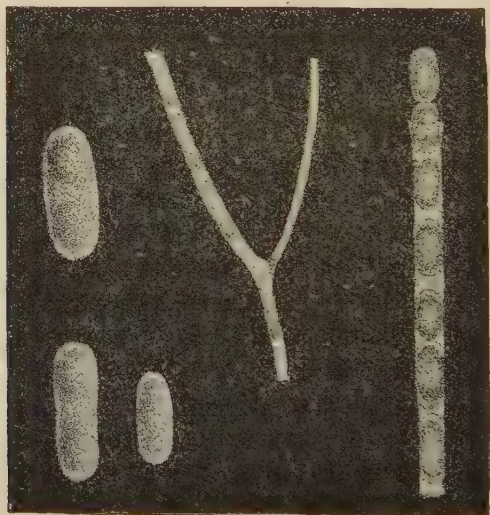


Fig. 2.

dans les solutions de glucose additionnées d'un peu de glycérine ; mais elle se perd peu à peu, et, au bout de quelques mois, elle a complètement disparu ¹.

J'ai ensemencé la levure et la moisissure dans différentes solutions sucrées additionnées de bouillon Liebig comme matière azotée.

La levure ne fait pas fermenter la tréhalose, la raffinose, la dulcité, la mélézitose, l'inosite, la sorbine, la dextrine. Elle y vit

1. Il convient de ne pas confondre cette moisissure avec le *Sporochisma paradoxum* décrit par M. de Seynes, qui donne des taches noires sur l'ananas envahi. M. de Seynes n'est pas arrivé à le faire pousser sur le parenchyme d'autres fruits ; or, ma moisissure blanche pousse très bien sur la pomme, l'orange, des tranches de pommes de terre, etc. (Voir *Les Végétaux inférieurs*, par M. de Seynes, III, 1^{re} partie, 1886, p. 26, pl. I, figure 23, 24 et 25, et aussi *Société mycologique de France, session cryptogamique à Paris, octobre 1887, p. XXVI.*)

à la façon des levures ordinaires dans les solutions de lactose.

Elle ne fait pas non plus fermenter la lactose, et gêne même l'action des levures qui peuvent faire fermenter ce sucre, lorsqu'elle est semée en même temps qu'elles dans la liqueur. Elle réduit à moitié ou même davantage la production d'alcool dans le même temps : cela tient sans doute à ce que le voile qu'elle forme à la surface gêne l'arrivée dans les profondeurs de l'oxygène nécessaire aux levures de lactose. C'est ainsi qu'on voit la fermentation secondaire dans un foudre de bière s'arrêter lorsqu'un voile de *mycoderma vini* se forme à la surface du liquide, et reprendre aussitôt que l'agitation a disloqué ce voile pour s'arrêter à nouveau quand il est reformé.

Quant aux solutions de saccharose, de glucose, de maltose, elles fermentent tant sous l'action de la levure que de la moisissure, mais très inégalement. Pour le montrer, j'ai ensemencé ces deux espèces microscopiques dans des liquides contenant la même quantité d'aliment azoté, et où les sucres seuls différaient. On a interrompu la fermentation au bout de 7 semaines, et analysé les liquides d'après les procédés ordinaires. Le tableau suivant donne pour chacun de ces liquides la quantité de sucre initial, de sucre restant, et l'acidité totale et volatile, exprimée en acide acétique. Tous les nombres sont évalués en grammes, et rapportés au litre.

	MOISSURE			LEVURE		
	Sucre restant.	ACIDITÉ		Sucre restant.	ACIDITÉ	
		Totale.	Volatile.		Totale.	Volatile.
SACCHAROSE						
90 ^{gr} ,7 par litre.	84,5	4,09	0,040	0	2,02	0,778
GLUCOSE						
97 ^{gr} ,8 par litre.	56,8	2,10	0,068	3,1	1,86	0,488
GALACTOSE						
40 ^{gr} ,3 par litre.	21,3	4,05	0,026	22,9	1,33	0,506
MALTOSE						
101 ^{gr} ,8 par litre.	77,1	1,08	0,027	80,1	1,40	0,930

Ce qu'il faut remarquer tout d'abord, dans ce tableau, c'est que la levure a fait fermenter presque aussi facilement la saccharose que la glucose; elle sécrète en effet de la sucrase qu'on peut retrouver facilement dans le liquide. La quantité d'alcool, qui n'est pas inscrite dans le tableau, est en rapport normal avec la quantité de sucre disparu. La levure est donc un ferment alcoolique de la saccharose et de la glucose.

Elle fait fermenter plus difficilement la galactose, plus difficilement encore la maltose, et si on ne consultait que les chiffres du tableau, on serait tenté de la rapprocher de la moisissure, qui se comporte comme elle à l'égard de ces sucres. Mais il y a une différence dont il faut tenir compte. Avec la levure, la quantité d'alcool est en rapport avec le poids de sucre disparu. Avec la moisissure, la quantité d'alcool est faible, ne dépasse guère 1 0/0. Une partie du sucre disparu n'a pas fermenté, et a servi à la formation des tissus cellulaires du végétal.

Le poids sec de moisissure récoltée est en effet toujours supérieur au poids de la levure. En particulier avec la galactose, dont 19 grammes environ avaient disparu, la culture était luxuriante; il y avait peu d'alcool. Au contraire avec la glucose, dont 40 grammes avaient disparu, la récolte était plus faible, mais il y avait proportionnellement beaucoup plus d'alcool.

C'est la solution de saccharose dont la moisissure s'accommode le moins. Elle n'a fait disparaître que 6 grammes de sucre sans donner d'alcool. De cette différence avec la glucose, on peut conclure que la plante ne sécrète guère ou pas de sucrase. Il y en a pourtant un peu, mais bien peu dans le liquide de culture. Par contre, je n'en ai pas trouvé dans la plante, après l'avoir fait macérer dans l'eau distillée, suivant la méthode de M. Fernbach.

Enfin, en ce qui concerne l'acidité, on voit que la levure produit beaucoup plus d'acide volatil que la moisissure, qui n'en donne que des traces presque indosables. Avec l'une comme avec l'autre, l'acide formé est surtout de l'acide acétique, avec des quantités minimales d'un acide gras supérieur. Ces deux résultats sont assez surprenants en ce qui regarde la moisissure, dont l'odeur d'ananas rappelle tout à fait celle de certains éthers. Il

arrive même que cette odeur est très suave et très prononcée avec les solutions de glucose, avec lesquelles la proportion de sucre transformée en alcool est notable, comme nous l'avons vu plus haut, tandis que l'odeur est faible avec des solutions de galactose, où la plante est très prospère mais donne peu d'alcool. On pouvait donc se croire autorisé à attribuer cette odeur à la formation d'un éther à acide gras, et cela, avec d'autant plus de confiance que l'alcool odorant retiré d'une première distillation perd de son odeur si on le distille de nouveau en présence d'un alcali. Mais s'il y a un éther pareil, c'est en proportions très faibles. En tous cas, on ne retrouve pas dans le liquide l'acide correspondant.

Quant à l'acidité totale, on voit qu'elle est partout assez élevée, et même qu'elle représente plus de $\frac{1}{6}$ du sucre disparu, avec la moisissure vivant dans la saccharose, où la plante semble souffrir, comme nous l'avons vu. Une acidité trop forte gêne la levure. En l'ensemencant, comparativement, dans deux échantillons d'eau de touraillons à 6,7 0/0 de saccharose, l'un neutre, l'autre avec 1,7 0/0 d'acide tartrique, j'ai vu que le premier fermentait beaucoup plus rapidement et avait perdu tout son sucre au bout d'un mois de fermentation, tandis qu'il n'y en avait que la moitié environ de disparu dans l'autre.

J'ai ensuite essayé la moisissure et la levure dans des jus naturels, soit séparés, soit combinés : jus de fraises, jus d'oranges, jus de pommes et jus de quelques ananas, gracieusement envoyés au laboratoire par M. P. de Monicault.

Dans le jus de fraises, renfermant à l'origine 60 0/0 de sucre (calculé en glucose), la levure a fait disparaître tout le sucre, et la moisissure les 75 0/0 au bout de deux mois; dans le jus d'oranges avec 82,2 0/0 de sucre, les deux ferments n'ont pas laissé trace de sucre au bout du même temps; les liquides avaient une odeur franchement alcoolique.

Voici les résultats obtenus avec du jus de pommes : le n° 1 se rapporte à la levure ensemencée dans du jus de pommes, agité plusieurs fois par jour pendant la durée de l'expérience; le n° 2 à la levure et le n° 3 à la moisissure ensemencées dans ce même jus de pommes et laissées toujours en repos. Les nombres sont toujours des grammes par litre.

	Témoin	1	2	3
Sucre.....	109,0	11,68	23,12	100,9
Acidité totale.....	»	3,92	4,00	2,55
Acidité volatile {	Ac. acétique..	»	1,150	1,081
	Ac. butyrique.	»	»	0,079

L'agitation a eu pour effet d'augmenter la richesse alcoolique et de la porter de 37^{sr},6 à 46 grammes par litre ; de plus la distillation fractionnée a démontré la présence d'un acide supérieur à l'acide acétique : je l'ai calculé comme acide butyrique ; dans le liquide ensemencé par la moisissure, l'acide volatil en faible quantité a été exprimé en acide acétique.

Du jus de pommes, ensemencé avec la levure seule, m'a donné plus d'alcool, quelquefois deux fois plus qu'ensemencé avec la levure additionnée de la moisissure. Il y a sans doute là l'influence de la privation d'oxygène que subit la levure de la part du voile superficiel. Ce qui semble l'indiquer, ce sont quelques-uns des résultats obtenus avec le jus d'ananas pur, dont il me reste à dire un mot.

J'y ai ensemencé la moisissure de l'ananas, la levure de l'ananas, une levure de Champagne et les deux levures combinées chacune séparément avec la moisissure de l'ananas.

Voici les résultats de l'étude du jus d'ananas avant et après fermentation :

	Extrait.	Sucre.
Jus initial.....	159,6	133,7
Levure de Champagne.....	30,8	3,40
Levure d'ananas.....	32,6	6,20
Levure de Champagne et moisissure d'ananas.	»	6,50
Levure d'ananas et moisissure d'ananas.....	43,8	17,10
Moisissure d'ananas.....	90,6	63,80

La fermentation avait duré 5 semaines et était restée pure pour les deux levures. Dans les trois ballons où j'avais introduit de la moisissure, j'ai trouvé un petit bâtonnet, mais en quantité trop faible pour modifier les résultats généraux de cette comparaison qui sont les suivants.

C'est la levure de Champagne, levure très vigoureuse, qui a poussé la fermentation le plus loin et qui a le moins souffert du voisinage de la moisissure. La levure d'ananas est presque aussi active quand elle est seule ; mais comme elle est plus aérobie, elle

a été plus incommodée du voisinage de la moisissure de l'ananas.

Cette moisissure isolée a fait disparaître la moitié environ du sucre sans donner au delà de 0,5 0/0 d'alcool. La proportion d'alcool est plus forte et plus en rapport avec la quantité de sucre disparu quand la moisissure est associée à l'une des deux levures.

Avec la levure de Champagne, l'odeur de l'alcool distillé était franchement éthylique; elle était différente et plus suave avec la levure de l'ananas; elle rappelait celle du fruit partout où la moisissure avait été présente. Aucun des liquides acides distillés ne réduisait le nitrate d'argent ammoniacal. Il n'y avait donc pas d'aldéhydes. Par contre, l'odeur disparaissait ou s'atténuait quand on distillait en solution alcaline.

En résumé, ces deux ferments, relativement peu vigoureux quand on les compare à nos levures civilisées de vin ou de bière, se distinguent facilement par le parfum et le bouquet très particuliers qu'ils communiquent aux milieux dans lesquels ils poussent. Leur combinaison avec des ferments choisis et vigoureux pourrait peut-être servir à la fabrication de liqueurs spéciales rappelant l'odeur suave de l'ananas. Voilà pour le côté pratique. Quant au côté théorique, on peut remarquer combien il est curieux de voir une moisissure qui a été rencontrée sur l'ananas présenter à un aussi haut degré l'odeur caractéristique de ce fruit.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE ¹ DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — JUIN 1891.

	A		B		C	
Morsures à la tête { simples	»	2	»	1	»	»
et à la figure { multiples	»	1	»	9	»	1
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	1	»
— inefficaces	»	»	4	»	»	»
Pas de cautérisation	3	»	6	»	»	»
Morsures aux mains { simples	»	12	»	25	»	8
{ multiples	»	16	»	27	»	11
Cautérisations efficaces	2	»	»	»	»	»
— inefficaces	11	»	21	»	12	»
Pas de cautérisation	15	»	31	»	7	»
Morsures aux mem- { simples	»	7	»	8	»	3
bres et au tronc { multiples	»	4	»	19	»	16
Cautérisations efficaces	2	»	4	»	»	»
— inefficaces	4	»	9	»	13	»
Pas de cautérisation	5	»	14	»	6	»
Habits déchirés	10	»	21	»	16	»
Morsures à nu	1	»	6	»	3	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	2	»	5	2	2
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	»	»	4	»	2	»
Pas de cautérisation	2	»	1	»	»	»
Habits déchirés	»	»	2	»	1	»
Morsures à nu	2	»	5	»	2	»
<hr/>						
Totaux. { Français et Algériens	41	44	87	94	37	41
{ Etrangers	3		7		4	
	A		B		C	
<hr/>						
TOTAL GÉNÉRAL			179			

1. La colonne A comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage est reconnue expérimentalement; la colonne B celles mordues par des animaux reconnus enragés à l'examen vétérinaire; la colonne C les personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Les animaux mordeurs ont été : chiens, 156 fois; chats, 21 fois; cheval, 2 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. -- Imprimerie Charaire et Cie.